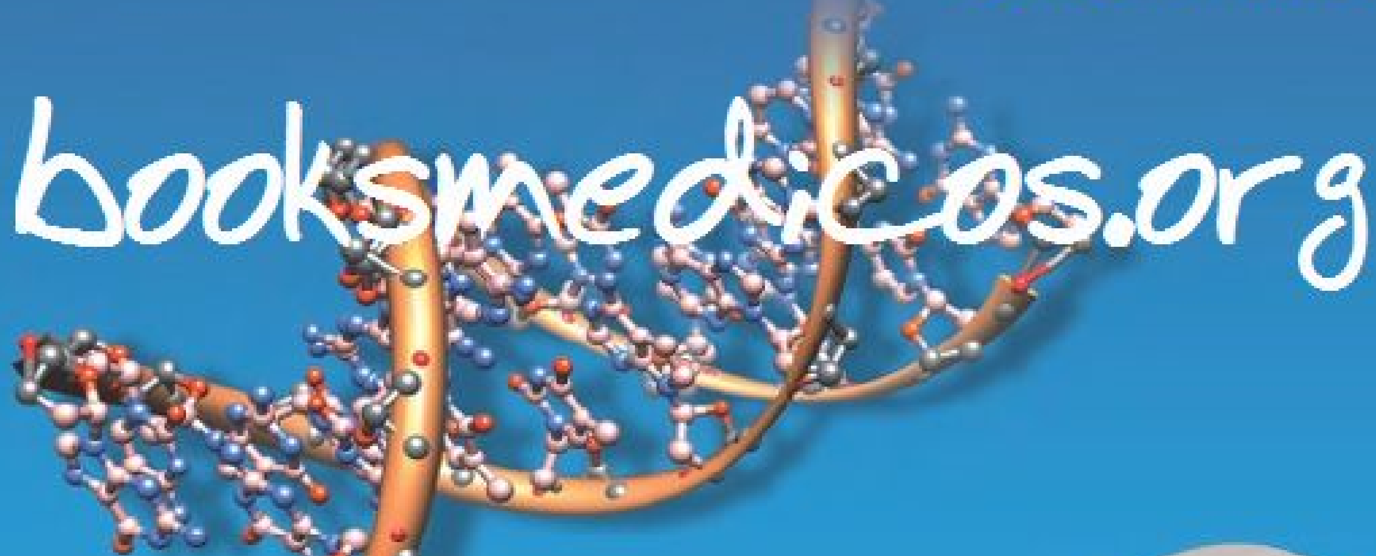
Series Editor:
Richard A. Harvey



Bioquímica

6.ª edición

Denise R. Ferrier







Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica

6.ª edición

Denise R. Ferrier, Ph.D.
Professor
Department of Biochemistry and Molecular Biology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania



Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo



Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D
Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Traducción
Elisabet Carreras i Goicoechea

Revisión científica
Dr. Marco Antonio Falcon Franco
Jefe del Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Guadalajara,
México

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

Los autores, los redactores y el editor han hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su *copyright.* En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

ISBN edición en español: 978-84-15840-85-5
Depósito legal: M-32048-2013

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 6th edition,*

de Denise R. Ferrier, publicada por Lippincott Williams & Wilkins.

351 West Camden Street
Baltimore, MD 21201
Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA, 19103

ISBN edición original: 978-1-4511-8753-3

Impresión: RR Donnelley Shenzhen
Impreso en China

Agradecimientos

Doy las gracias a mis colegas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Drexel que compartieron conmigo su experiencia para ayudarme a que este libro fuera lo más preciso y útil para los estudiantes de medicina. Agradezco en particular los diversos y amables comentarios del Dr. Åke Rökaeus del Instituto Karolinska que han servido para aumentar la precisión de esta obra. Además, quiero agradecer a la Dra. Susan K. Fried y al Dr. Richard B. Horenstein sus encomiables contribuciones al capítulo dedicado a la obesidad de ediciones anteriores de esta obra. Un reconocimiento especial al Dr. Alan Katz por sus provechosos comentarios sobre los aspectos clínicos de los casos del Apéndice. La Srta. Barbara Engle fue una interlocutora inestimable a lo largo de todo el proceso.

Agradezco el valioso apoyo recibido de los redactores y el personal de producción de Lippincott Williams & Wilkins. Y quiero reconocer en particular las contribuciones de Susan Rhyner, Acquisitions Editor, y de Angela Collins, Managing Editor. También corresponde agradecer a Kelly Horvath, Development Editor, su ayuda en la edición final del libro. Y finalmente quiero dar también las gracias a Deborah McQuade por su trabajo en el montaje de la 6.ª edición.

Dedico este libro a mi marido
John, cuyo inestimable apoyo lo hizo
posible; a mis alumnos, que me
han enseñado tanto a lo largo
de los últimos 20 años,
y a Richard Harvey y a la difunta
Pamela Champe, que me ayudaron
a formarme como autora.

Índice de capítulos

SECCIÓN I:

Estructura y función de las proteínas

Aminoácidos

1

I. VISIÓN GENERAL

Las proteínas son las moléculas más abundantes y funcionalmente diversas de los sistemas vivos. Prácticamente cada proceso vital depende de esta clase de macromoléculas. Por ejemplo, las enzimas y las hormonas polipeptídicas dirigen y regulan el metabolismo en el organismo, mientras que las proteínas contráctiles del músculo permiten el movimiento. En el hueso, la proteína colágeno forma un entramado para el depósito de cristales de fosfato cálcico, actuando como los cables de acero del hormigón armado. En el torrente sanguíneo, proteínas como la hemoglobina y la albúmina plasmática desplazan moléculas esenciales para la vida, mientras que las inmunoglobulinas luchan contra las bacterias y los virus infecciosos. En resumen, las proteínas exhiben una increíble diversidad de funciones, aunque todas comparten la característica estructural común de ser polímeros lineales de aminoácidos. En este capítulo se describen las propiedades de los aminoácidos; en el capítulo 2 se explora cómo se reúnen estos bloques de construcción individuales para formar proteínas que tienen estructuras tridimensionales exclusivas, lo que las capacita para realizar funciones biológicas específicas.

II. ESTRUCTURA

Se han descrito más de 300 aminoácidos diferentes en la naturaleza, pero sólo 20 se encuentran normalmente como constituyentes de las proteínas de mamíferos. [Nota: son los únicos aminoácidos codificados por el ADN, el material genético de la célula (v. pág. 395).] Cada aminoácido tiene un grupo carboxilo, un grupo amino primario (excepto la prolina, que tiene un grupo amino secundario) y una cadena lateral distintiva (grupo R) unido al átomo de carbono α (fig. 1-1 A). A pH fisiológico (aproximadamente pH 7,4), el grupo carboxilo está disociado, formando el ion carboxilato negativamente cargado ($–COO^-$), y el grupo amino está protonado ($–NH_3^+$). En las proteínas, casi todos estos grupos carboxilo y amino están combinados mediante enlace peptídico y, en general, no están disponibles para reacción química, salvo para la formación de enlaces de hidrógeno (fig. 1-1 B). Por tanto, es la naturaleza de las cadenas laterales la que dicta en última instancia el papel que desempeña un aminoácido en una proteína. Es, por consiguiente, útil clasificar los aminoácidos de acuerdo con las propiedades de sus cadenas laterales, es decir, si son no polares (esto es, tienen una distribución uniforme de los electrones) o polares (esto es, tienen una distribución no uniforme de los electrones, como los ácidos y las bases) como se muestra en las figuras 1-2 y 1-3).

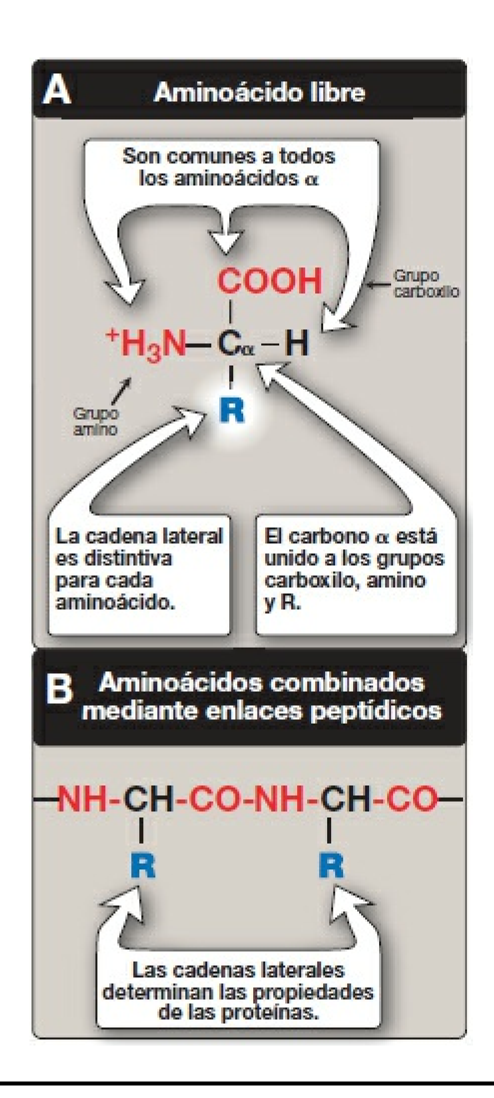


Figura 1-1 Características estructurales de los aminoácidos (mostrados en su forma completamente protonada).

A. Aminoácidos con cadenas laterales no polares

Cada uno de estos aminoácidos tiene una cadena lateral no polar que no gana ni pierde protones ni participa en enlaces de hidrógeno o iónicos (v. fig. 1-2). Cabe pensar en las cadenas laterales de esos aminoácidos como «oleosos» o lipoides, una propiedad que promueve las interacciones hidrófobas (v. fig. 2-10, pág. 19).

1. **Localización de los aminoácidos no polares en las proteínas:** en las proteínas que se encuentran en disoluciones acuosas (un ambiente polar) las cadenas laterales de los aminoácidos no polares tienden a agruparse en el interior de la proteína (fig. 1-4). Este fenómeno, conocido como efecto hidrófobo, es consecuencia de la hidrofobicidad de los grupos R no polares, que actúan en gran medida como gotitas de aceite que coalescen en un ambiente acuoso. Los grupos R no polares llenan, por tanto, el interior de la proteína plegada y contribuyen a proporcionarle su forma tridimensional. Sin embargo, para las proteínas que están localizadas en un ambiente hidrófobo, como la membrana, los grupos R no polares se encuentran en la superficie exterior de la proteína, interaccionando con el ambiente lipídico (v. fig. 1-

4). La importancia de esas interacciones hidrófobas en la estabilización de la estructura de la proteína se comenta en la página 19.

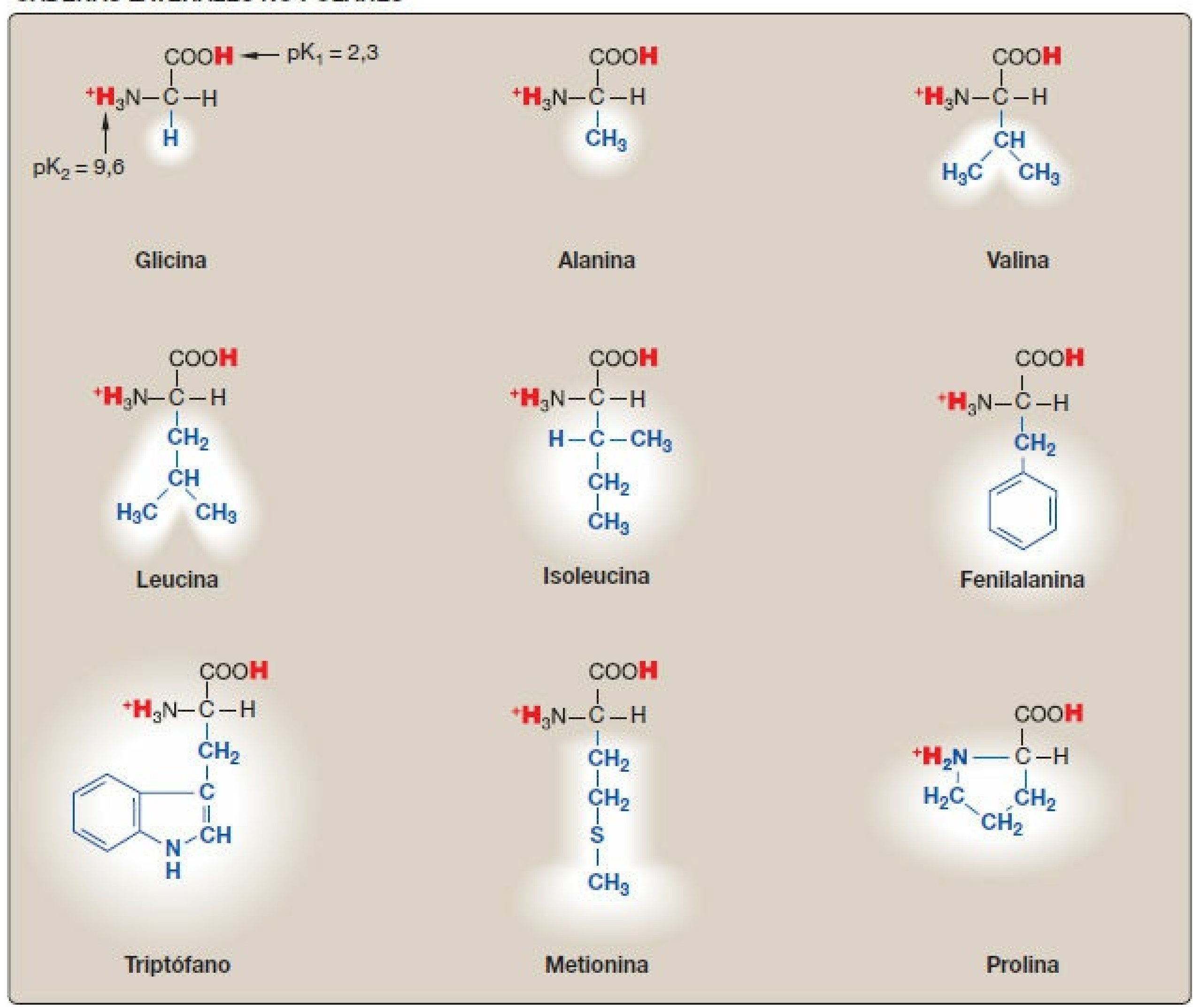


Figura 1-2 Clasificación de los 20 aminoácidos encontrados habitualmente en las proteínas, de acuerdo con la carga y la polaridad de sus cadenas laterales a pH ácido. Cada aminoácido se muestra en su forma completamente protonada y los iones hidrógeno disociables se representan en rojo. Los valores de pK para los grupos α-carboxilo y α-amino de los aminoácidos no polares son similares a los mostrados para la glicina *(continúa en la fig. 1-3)*.

CADENAS LATERALES POLARES NO CARGADAS

COOH
$^{+}H_3N-C-H$
$H-C-OH$
H
Serina

COOH
$^{+}H_3N-C-H$
$H-C-OH$
CH_3
Treonina

COOH ← $pK_1 = 2,2$
$^{+}H_3N-C-H$
$pK_2 = 9,1$
CH_2
OH ← $pK_3 = 10,1$
Tirosina

COOH
$^{+}H_3N-C-H$
CH_2
C
O NH_2
Asparagina

COOH
$^{+}H_3N-C-H$
CH_2
CH_2
C
O NH_2
Glutamina

COOH ← $pK_1 = 1,7$
$^{+}H_3N-C-H$
$pK_3 = 10,8$
CH_2
SH ← $pK_2 = 8,3$
Cisteína

CADENAS LATERALES ÁCIDAS

$pK_1 = 2,1$

COOH
$pK_3 = 9,8$ → $^{+}H_3N-C-H$
CH_2
C
O OH ← $pK_2 = 3,9$
Ácido aspártico

COOH
$pK_3 = 9,7$ → $^{+}H_3N-C-H$
CH_2
CH_2
C
O OH ← $pK_2 = 4,3$
Ácido glutámico

CADENAS LATERALES BÁSICAS

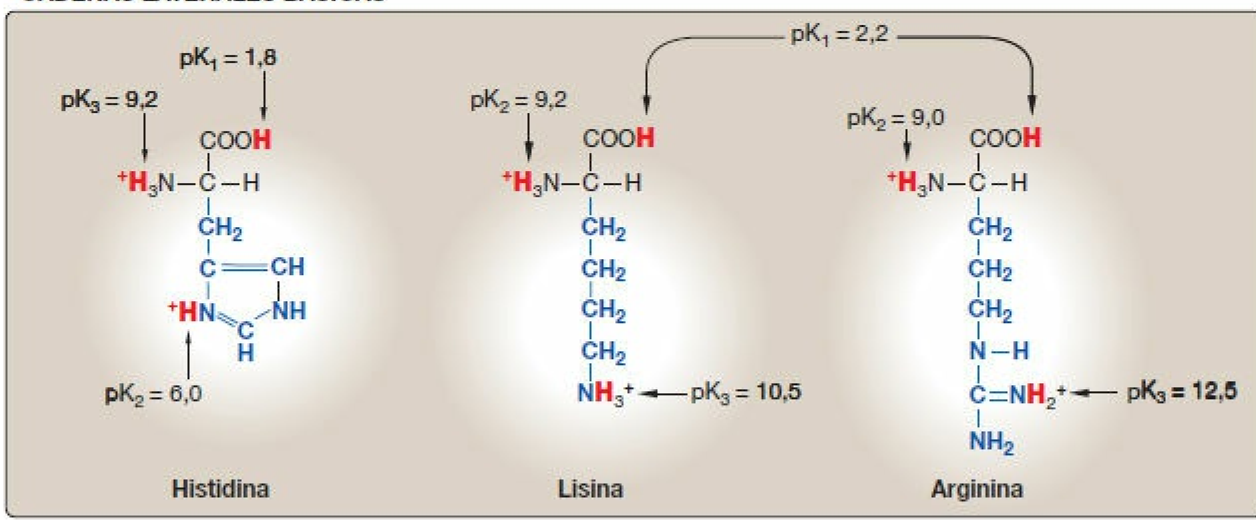


Figura 1-3 Clasificación de los 20 aminoácidos encontrados habitualmente en las proteínas, en función de su carga y la polaridad de sus cadenas laterales a pH ácido.

> La drepanocitosis (anemia drepanocítica o drepanocitemia) es una enfermedad de los eritrocitos que resulta de la sustitución de un glutamato, polar, por una valina, no polar, en la sexta posición de la subunidad β de la hemoglobina (v. pág. 36).

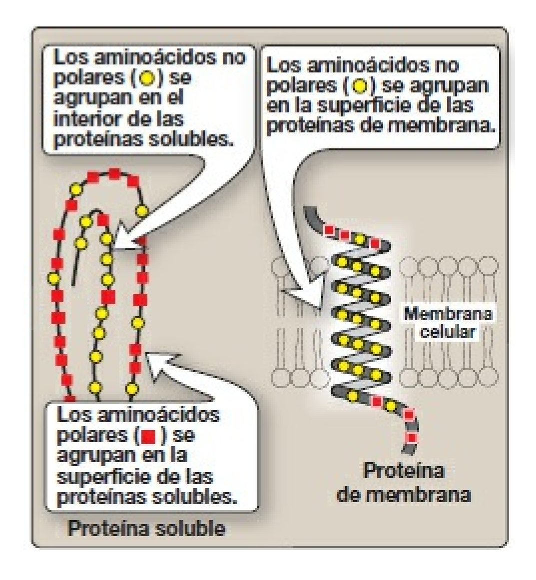


Figura 1-4 Localización de los aminoácidos no polares en proteínas solubles y de membrana.

2. **Prolina:** la prolina difiere de los otros aminoácidos en que su cadena lateral y el N α-amino forman una estructura anular rígida de cinco miembros (fig. 1-5). La prolina, pues, tiene un grupo amino secundario (antes que uno primario). Se suele hacer referencia a este grupo como un «ácido imino». La geometría única de la prolina contribuye a la formación de la estructura fibrosa del colágeno (v. pág. 45) y a menudo interrumpe las hélices α encontradas en las proteínas globulares (v. pág. 26).

B. Aminoácidos con cadenas laterales polares sin carga

Estos aminoácidos tienen carga neta cero a pH fisiológico, aunque las cadenas laterales de la cisteína y la tirosina pueden perder un protón a un pH alcalino (v. fig. 1-3). La serina, la treonina y la tirosina contienen cada una un grupo hidroxilo polar que participa en la formación del enlace de hidrógeno (fig. 1-6). Las cadenas laterales de la asparagina y la glutamina contienen un grupo carbonilo y un grupo amida que también participan en los enlaces de hidrógeno.

1. **Enlace disulfuro:** la cadena lateral de la cisteína contiene un grupo sulfhidrilo (tiol) (–SH), que es un componente importante del sitio activo de muchas enzimas. En las proteínas, los grupos –SH de dos cisteínas pueden oxidarse para formar un enlace

cruzado covalente denominado enlace disulfuro (–S–S–). La unión de dos cisteínas por un puente disulfuro se denomina «cistina». (v. pág. 19 para más información sobre la formación de enlaces o puentes disulfuro).

Figura 1-5 Comparación del grupo amino secundario encontrado en la prolina con el grupo amino primario encontrado en otros aminoácidos, como la alanina.

> Muchas proteínas extracelulares son estabilizadas por enlaces disulfuro. La albúmina, una proteína del plasma sanguíneo que funciona como transportador para una diversidad de moléculas, es un ejemplo.

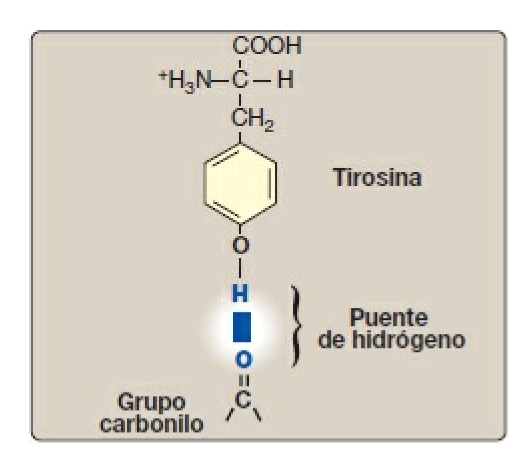


Figura 1-6 Puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo fenólico de la tirosina y otra molécula que contiene un grupo carbonilo.

2. **Cadenas laterales como sitios de unión para otros compuestos:** el grupo hidroxilo polar de la serina, la treonina y, rara vez, la tirosina puede servir como lugar de unión para estructuras como un grupo fosfato. Además, el grupo amida de la asparagina, así como el grupo hidroxilo de la serina o la treonina, pueden servir como sitio de unión para cadenas de oligosacárido en las glucoproteínas (v. pág. 165).

C. Aminoácidos con cadenas laterales ácidas

Los aminoácidos ácido aspártico y ácido glutámico son donantes de protones. A pH fisiológico, las cadenas laterales de estos aminoácidos están completamente ionizadas,

y contienen un grupo carboxilato cargado negativamente ($–COO^-$). Por consiguiente, se denominan aspartato o glutamato para destacar que estos aminoácidos tienen carga negativa a pH fisiológico (v. fig. 1-3).

D. Aminoácidos con cadenas laterales básicas

Las cadenas laterales de los aminoácidos básicos aceptan protones (v. fig. 1-3). A pH fisiológico, los grupos R de la lisina y la arginina están completamente ionizados y con carga positiva. Por el contrario, la histidina es débilmente básica y el aminoácido libre está fundamentalmente no cargado a pH fisiológico. Sin embargo, cuando la histidina se incorpora a una proteína, su grupo R puede tener una carga positiva (protonada) o bien estar neutra, dependiendo del ambiente iónico proporcionado por la proteína. Ésta es una propiedad importante de la histidina que contribuye al efecto tampón que desempeña en el funcionamiento de proteínas tales como la hemoglobina (v. pág. 31). [Nota: la histidina es el único aminoácido con una cadena lateral que puede ionizarse a pH fisiológico.]

E. Abreviaturas y símbolos para los aminoácidos habituales

El nombre de cada aminoácido tiene asociada una abreviatura de tres letras y un símbolo de una letra (fig. 1-7). Los códigos de una letra se determinan mediante las siguientes reglas:

1. **Primera letra única:** si un solo aminoácido empieza por esa letra concreta, se utiliza esa letra como su símbolo. Por ejemplo, V = valina.
2. **Los aminoácidos que aparecen con más frecuencia tienen prioridad:** si más de un aminoácido empieza por esa letra concreta, el más común de esos aminoácidos recibe esta letra como su símbolo. Por ejemplo, la glicina es más común que el glutamato, por tanto, G = glicina.
3. **Nombres que suenan parecido a la letra que los representa:** algunos símbolos de una letra suenan como el aminoácido que representan. Por ejemplo, F = fenilalanina o W = triptófano («twiptófano» como diría Elmer Fudd).
4. **Letra próxima a la letra inicial:** para el resto de aminoácidos se asigna un símbolo de una letra que esté lo más próxima posible en el alfabeto a la letra inicial del aminoácido, por ejemplo, K = lisina. Además, se asigna B al Asx, que significa ácido aspártico o asparagina; Z al Glx, que significa ácido glutámico o glutamina, y X a un aminoácido no identificado.



Figura 1-7 Abreviaturas y símbolos para los aminoácidos que aparecen con más frecuencia.

F. Propiedades ópticas de los aminoácidos

El carbono α de cada aminoácido está unido a cuatro grupos químicos diferentes (asimétricos) y, por tanto, es un átomo de carbono quiral u ópticamente activo. La glicina es la excepción, porque su carbono α tiene dos sustitutos hidrógeno. Los aminoácidos con un centro asimétrico en el carbono α se pueden presentar de dos formas, designadas como D y L, que son imágenes especulares una de otra (fig. 1-8). Las dos formas de cada par se denominan estereoisómeros, isómeros ópticos o enantiómeros. Todos los aminoácidos encontrados en las proteínas son de configuración L. Sin embargo, se encuentran aminoácidos D en algunos antibióticos y en las paredes celulares bacterianas. (Consúltense los aminoácidos D en la pág. 252.)

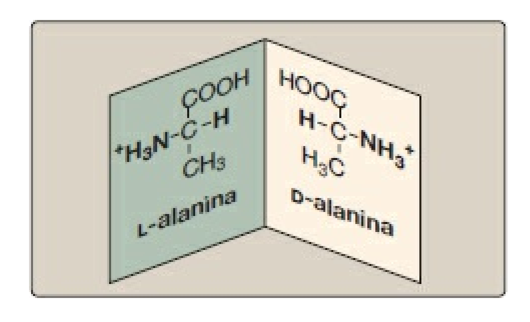


Figura 1-8 Las formas D y L de la alanina son imágenes especulares.

III. PROPIEDADES ÁCIDAS Y BÁSICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos en disolución acuosa contienen grupos α-carboxilo débilmente ácidos y grupos α-amino débilmente básicos. Además, cada uno de los aminoácidos ácidos y básicos contiene un grupo ionizable en su cadena lateral. Por tanto, los aminoácidos libres y algunos aminoácidos combinados en enlaces peptídicos pueden actuar como tampones. Recordemos que los ácidos pueden definirse como donantes de protones y las bases como aceptoras de protones. Los ácidos (o bases) descritos como «débiles» se ionizan sólo en una medida limitada. La concentración de protones en disolución acuosa se expresa como el pH, donde pH = log 1/[H^+] o –log [H^+]. La relación cuantitativa entre el pH de la disolución y la concentración de un ácido débil (HA) y su base conjugada (A^-) se describe como la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

A. Deducción de la ecuación

Consideremos la liberación de un protón por un ácido débil representado por HA:

$$\underset{\text{Ácido débil}}{HA} \rightleftharpoons \underset{\text{Protón}}{H^+} + \underset{\text{Forma salina o base conjugada}}{A^-}$$

La «sal» o base conjugada, A^-, es la forma ionizada de un ácido débil. Por definición, la constante de disociación del ácido, K_a, es:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

[Nota: cuanto mayor es la K_a, más fuerte es el ácido, porque la mayor parte del HA está disociado en H^+ y A^-. A la inversa, cuanto menor es la K_a, menor es la cantidad de ácido que se disocia y, por consiguiente, más débil es el ácido.] Si resolvemos la ecuación anterior para [H^+], aplicando el logaritmo a ambos lados de la ecuación, multiplicando ambos lados de la ecuación por –1 y sustituyendo pH = –log [H^+] y pK_a = –log K_a, obtenemos la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

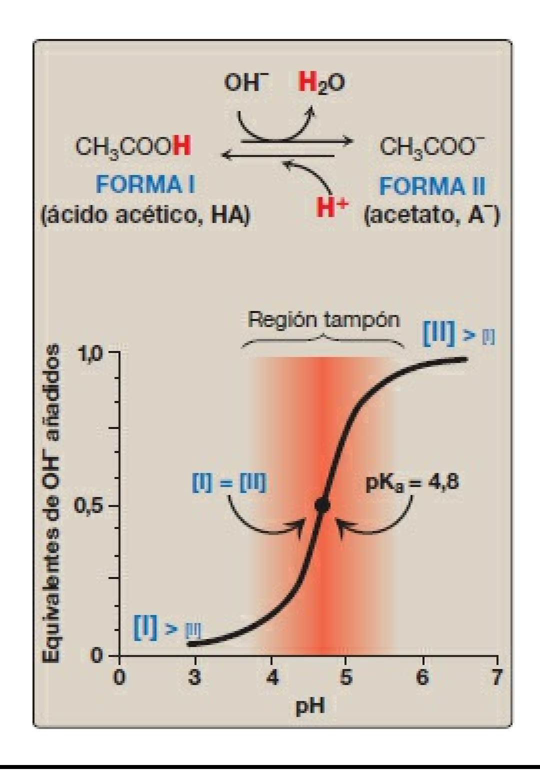


Figura 1-9 Curva de valoración del ácido acético.

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

B. Tampones

Un tampón es una disolución que resiste el cambio de pH después de la adición de un ácido o una base. Un tampón puede crearse mezclando un ácido débil (HA) con su base conjugada (A^-). Si se añade un ácido como el HCl al tampón, el A^- puede neutralizarlo y convertirse en HA en el proceso. Si se añade una base, el HA puede neutralizarla y convertirse en A^- en el proceso. La capacidad de tamponamiento (amortiguación) máxima se produce a un pH igual al pK_a, pero un par ácido/base conjugado puede actuar todavía como tampón eficaz cuando el pH de una disolución está dentro aproximadamente de un intervalo de ±1 unidad de pH del pK_a. Si las cantidades de HA y A^- son iguales, el pH es igual al pK_a. Como se muestra en la figura 1-9, una disolución que contenga ácido acético (HA = CH_3–COOH) y acetato (A^- = CH_3–COO^-) con un valor de pK_a de 4,8 resiste un cambio en el pH desde 3,8 hasta 5,8, con capacidad de tamponamiento máxima a un pH de 4,8. Si los valores de pH son inferiores a ese pK_a, la forma protonada del ácido (CH_3–COOH) es la especie predominante en la disolución. Si los valores de pH son superiores al pK_a, la base desprotonada (CH_3–COO^-) es la especie predominante.

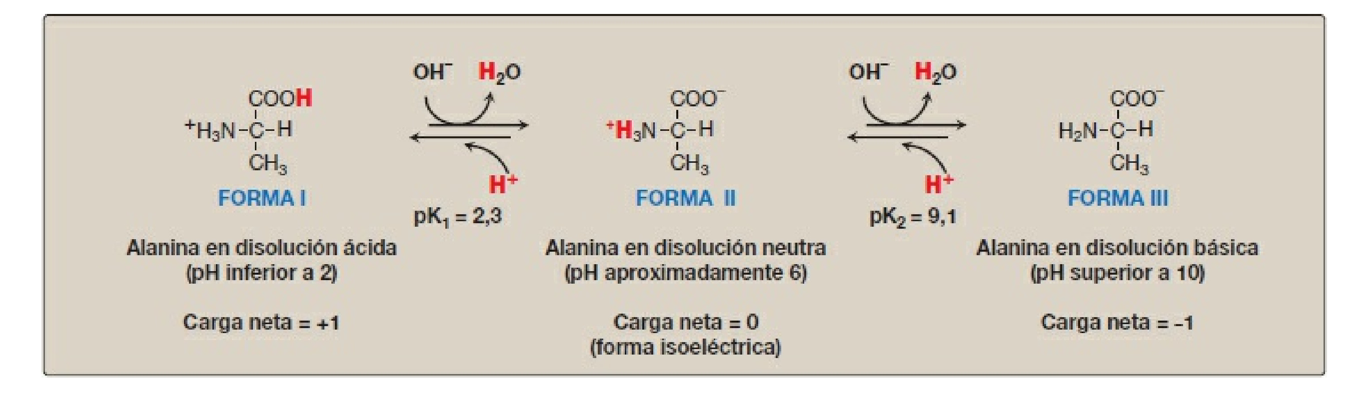


Figura 1-10 Formas iónicas de la alanina en disoluciones ácidas, neutras y básicas.

C. Valoración de un aminoácido

1. **Disociación del grupo carboxilo:** la curva de valoración de un aminoácido puede analizarse de la misma forma que se ha descrito para el ácido acético. Consideremos, por ejemplo, la alanina, que contiene un grupo α-carboxilo y un grupo α-amino ionizables. [Nota: su grupo R–CH_3 es no ionizable.] A un pH bajo (ácido) estos dos grupos están protonados (v. fig. 1-10). A medida que el pH de la disolución aumenta, el grupo –COOH de la forma I puede disociarse dando un protón al medio. La liberación de un protón provoca la formación del grupo carboxilato, –COO^-. Esta estructura se muestra como forma II, que es la forma dipolar de la molécula (v. fig. 1-10). Esta forma, también denominada zwitterion, es la forma isoeléctrica de la alanina, es decir, tiene una carga global (neta) de cero.

2. **Aplicación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:** la constante de disociación del grupo carboxilo de un aminoácido se denomina K_1, en vez de K_a, porque la molécula contiene un segundo grupo valorable. Puede utilizarse la ecuación de Henderson-Hasselbalch para analizar la disociación del grupo carboxilo de la alanina de la misma forma que se describe para el ácido acético:

$$K_1 = \frac{[H^+][II]}{[I]}$$

donde I es la forma completamente protonada de la alanina y II es la forma isoeléctrica de la alanina (v. fig. 1-10). Esta ecuación puede reordenarse y convertirse en su forma logarítmica para producir:

$$pH = pK_1 + \log \frac{[II]}{[I]}$$

3. **Disociación del grupo amino:** el segundo grupo valorable de la alanina es el grupo amino (–NH_3^+) mostrado en la figura 1-10. Éste es un ácido mucho más débil que

el grupo –COOH y, por consiguiente, tiene una constante de disociación mucho más pequeña, K_2. [Nota: su pK_a es, por tanto, mayor.] La liberación de un protón del grupo amino protonado de la forma II da lugar a la forma completamente desprotonada de la alanina, la forma III (v. fig. 1-10).

4. **Valores de pK de la alanina:** la disociación secuencial de los protones de los grupos carboxilo y amino de la alanina se resume en la figura 1-10. Cada grupo valorable tiene un valor de pK_a que es numéricamente igual al valor de pH al cual se han eliminado de ese grupo exactamente la mitad de los protones. El pK_a para el grupo más ácido (–COOH) es el pK_1, mientras que el pK_a para el siguiente grupo más ácido ($–NH_3^+$) es el pK_2. [Nota: el pK_a del grupo α-carboxilo de los aminoácidos es de aproximadamente 2 mientras que el del α-amino es de aproximadamente 9.]

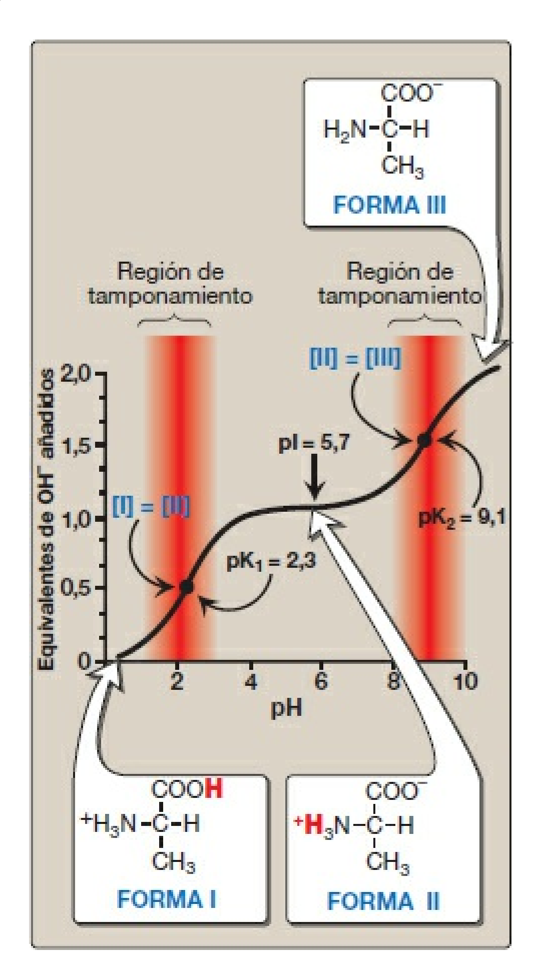


Figura 1-11 Curva de valoración de la alanina.

5. **Curva de valoración de la alanina:** si aplicamos la ecuación de Henderson-Hasselbalch a cada grupo ácido disociable, es posible calcular la curva de valoración completa del ácido débil. En la figura 1-11 se muestra el cambio de pH que ocurre durante la adición de base a la forma completamente protonada de la alanina (I)

para producir la forma completamente desprotonada (III). Obsérvese lo siguiente:

a. Pares tampón: el par $–COOH/–COO^-$ puede actuar como tampón en la región de pH situada en torno al pK_1 y el par $–NH_3^+/–NH_2$ puede tamponar en la región situada en torno al pK_2.

b. Cuando pH = pK: cuando el pH es igual al pK_1 (2,3), existen en disolución cantidades iguales de las formas I y II de la alanina. Cuando el pH es igual al pK_2 (9,1), en la disolución están presentes cantidades iguales de las formas II y III.

c. Punto isoeléctrico: a pH neutro, la alanina existe fundamentalmente como la forma II dipolar, en la cual los grupos amino y carboxilo están ionizados, pero la carga neta es cero. El punto isoeléctrico (pI) es el pH al cual un aminoácido es eléctricamente neutro, es decir, en el que la suma de las cargas positivas es igual a la suma de las cargas negativas. Para un aminoácido como la alanina, que tiene sólo dos hidrógenos disociables (uno del α-carboxilo y uno del grupo α-amino), el pI es la media del pK_1 y el pK_2 (pI = [2,3 + 9,1]/2 = 5,7) como se muestra en la figura 1-11. El pI se encuentra, por tanto, a medio camino entre el pK_1 (2,3) y el pK_2 (9,1). El pI corresponde al pH al cual predomina la forma II (con una carga neta de cero) y al cual hay también cantidades iguales de las formas I (carga neta de +1) y III (carga neta de –1).

> La separación de las proteínas plasmáticas mediante su carga se realiza normalmente a un pH superior al pI de las proteínas principales. Por tanto, la carga en las proteínas es negativa. En un campo eléctrico, las proteínas se desplazarán hacia el electrodo positivo a una velocidad determinada por su carga neta negativa. Variaciones en los patrones de movilidad sugieren ciertas enfermedades.

6. Carga neta de los aminoácidos a pH neutro: a pH fisiológico, todos los aminoácidos tienen un grupo cargado negativamente ($–COO^-$) y uno cargado positivamente ($–NH_3^+$), ambos unidos al carbono α. [Nota: el glutamato, el aspartato, la histidina, la arginina y la lisina tienen grupos con carga positiva añadidos en sus cadenas laterales.] Las sustancias, como los aminoácidos, que pueden actuar como un ácido o como una base se definen como anfóteros y se les denomina anfolitos (electrólitos anfóteros).

D. Otras aplicaciones de la ecuación de Henderson-Hasselbalch

La ecuación de Henderson-Hasselbalch puede utilizarse para calcular cómo responde a los cambios en la concentración de un ácido débil o su forma «salina» correspondiente el pH de una disolución fisiológica. Por ejemplo, en el sistema

tampón del bicarbonato, la ecuación de Henderson-Hasselbalch predice cómo influyen en el pH cambios en la concentración del ion bicarbonato [HCO_3^-] y el CO_2 (fig. 1-12 A). La ecuación es útil también para calcular la abundancia de formas iónicas de fármacos ácidos y básicos. Por ejemplo, la mayoría de los fármacos son ácidos débiles o bases débiles (fig. 1-12 B). Los fármacos ácidos (HA) liberan un protón (H^+), haciendo que se forme un anión cargado (A^-).

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^-$$

Las bases débiles (BH^+) también pueden liberar un H^+. Sin embargo, la forma protonada de los fármacos básicos suele estar cargada y la pérdida de un protón produce la base no cargada (B).

$$BH^+ \rightleftarrows B + H^+$$

Un fármaco atraviesa las membranas más fácilmente si no está cargado. Por tanto, para un ácido débil como el ácido acetilsalicílico, el HA no cargado puede penetrar a través de las membranas y el A^- no. Para una base débil, como la morfina, la forma no cargada, B, penetra a través de la membrana celular y la BH^+ no. Por consiguiente, la concentración eficaz de la forma permeable de cada fármaco en su lugar de absorción viene determinada por las concentraciones relativas de las formas cargada (no permeable) y no cargada (permeable). La proporción entre las dos formas está determinada por el pH en el sitio donde se absorben y por la fuerza del ácido o la base débiles, que está representada por el pK_a del grupo ionizable. La ecuación de Henderson-Hasselbalch es útil para determinar la cantidad de fármaco que se encuentra a ambos lados de una membrana que separa dos compartimientos que difieren en el pH, por ejemplo, el estómago (pH 1,0-1,5) y el plasma sanguíneo (pH 7,4).

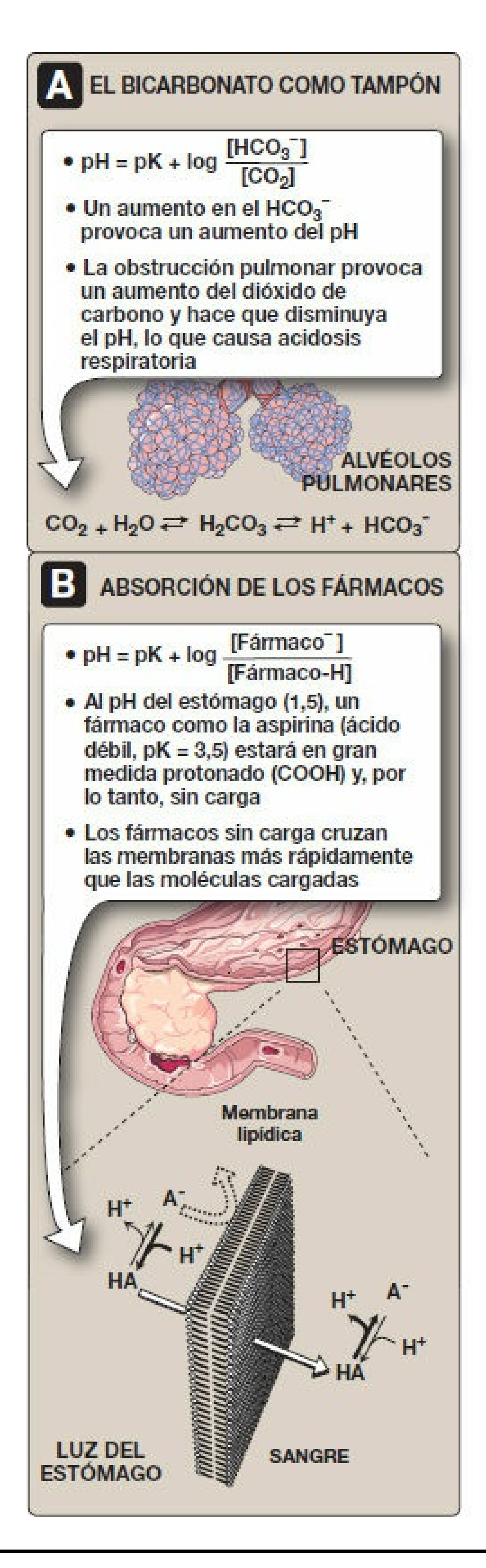


Figura 1-12 La ecuación de Henderson-Hasselbalch se utiliza para predecir: **A,** cambios en el pH a medida que se alteran las concentraciones de HCO_3^- o CO_2, o **B,** las formas iónicas de los fármacos.

IV. MAPAS CONCEPTUALES

Los estudiantes ven la bioquímica a veces como una cantidad de datos o ecuaciones que deben memorizar antes que como un conjunto de conceptos que deben entender. Los detalles que deberían aumentar la comprensión de esos conceptos se tornan sin querer en distracciones. Lo que parece faltar es un «mapa de carreteras», una guía que proporcione al estudiante una comprensión de cómo varios temas encajan para adquirir sentido. Por consiguiente, se ha creado una serie de mapas conceptuales bioquímicos para ilustrar gráficamente las relaciones entre las ideas presentadas en un capítulo y demostrar cómo puede agruparse u organizarse la información. Un mapa conceptual es, por tanto, una herramienta para visualizar las conexiones entre conceptos. El material se representa de una manera jerarquizada, colocando los conceptos más generales en la parte superior del mapa y los conceptos más específicos, menos generales, debajo. Los mapas conceptuales funcionan idealmente como plantillas o guías para organizar la información, de modo que el estudiante pueda encontrar fácilmente las mejores formas de integrar la información nueva en los conocimientos que ya posee.

A. ¿Cómo se construye un mapa conceptual?

1. **Cajas de concepto y conexiones:** los educadores definen los conceptos como «regularidades percibidas en los acontecimientos o los objetos». En nuestros mapas bioquímicos, los conceptos incluyen abstracciones (p. ej., energía libre), procesos (p. ej., fosforilación oxidativa) y compuestos (p. ej., glucosa 6-fosfato). Estos conceptos definidos de modo general se priorizan, colocando la idea central en la parte superior de la página. Los conceptos que siguen a esta idea central se arrastran luego en recuadros (fig. 1-13 A). El tamaño de la letra indica la importancia relativa de cada idea. Se trazan líneas entre los recuadros de concepto para mostrar que están relacionados. El tipo de línea define la relación entre dos conceptos, de modo que se lee como una afirmación válida, es decir, la conexión crea significado. Las líneas con cabezas de flecha indican en qué dirección debe leerse la conexión (fig. 1-14).
2. **Conexiones cruzadas:** a diferencia de los diagramas lineales, los mapas conceptuales pueden contener líneas transversales que permiten al lector visualizar relaciones complejas entre ideas representadas en diferentes partes del mapa (fig. 1-13 B) o entre el mapa y otros capítulos de este libro (fig. 1-13 C). Las conexiones cruzadas permiten así identificar conceptos que son centrales para más de un tema en bioquímica, y facultar a los estudiantes para ser eficaces en situaciones clínicas y en exámenes que requieren la integración de distinta información. Los estudiantes aprenden a percibir visualmente relaciones no lineales entre los hechos, al contrario que las referencias cruzadas en el texto lineal.

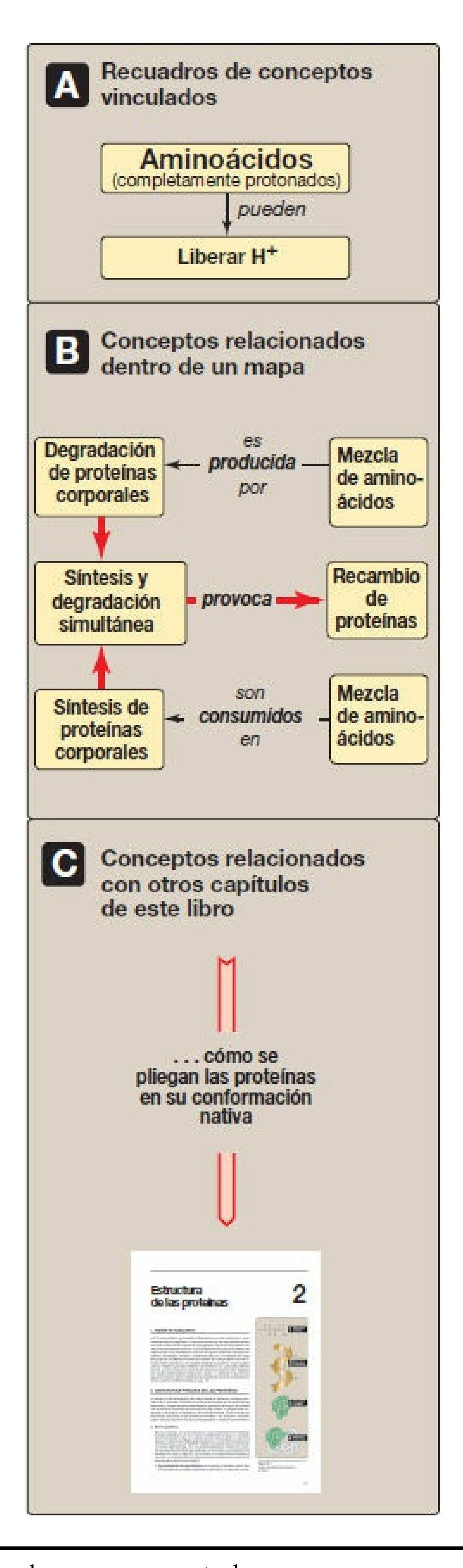


Figura 1-13 Símbolos utilizados en los mapas conceptuales.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Cada aminoácido tiene un **grupo α-carboxilo** y un **grupo α-amino** primario (excepto la prolina, que tiene un **grupo amino secundario**). A pH fisiológico, el grupo α-**carboxilo** está disociado, formando el ion carboxilato negativamente cargado ($–COO^–$), y el grupo α-amino está protonado ($–NH_3^+$). Cada aminoácido contiene también una de 20 **cadenas laterales** distintivas unidas al átomo de carbono α. La naturaleza química de este grupo R determina la función de un aminoácido en una proteína y proporciona las bases para la clasificación de los aminoácidos en **no polares, polares sin carga, ácidos (polares negativos)** o **básicos (polares positivos).** Todos los aminoácidos libres, más los aminoácidos cargados en las cadenas peptídicas, pueden actuar como **tampones.** La relación cuantitativa entre el pH de una disolución y la concentración de un ácido débil (HA) y su base conjugada ($A^–$) se describen mediante la **ecuación de Henderson-Hasselbalch.** El tamponamiento se produce en el margen de ±1 unidad de pH del pK_a, y es máxima cuando el pH = pK_a, al cual [$A^–$] = [HA]. El carbono α de cada aminoácido (excepto la glicina) está unido a cuatro grupos químicos diferentes y, por consiguiente, es un átomo de carbono **quiral** u **ópticamente activo.** En las proteínas sintetizadas por el cuerpo humano sólo se encuentra la forma L de los aminoácidos.

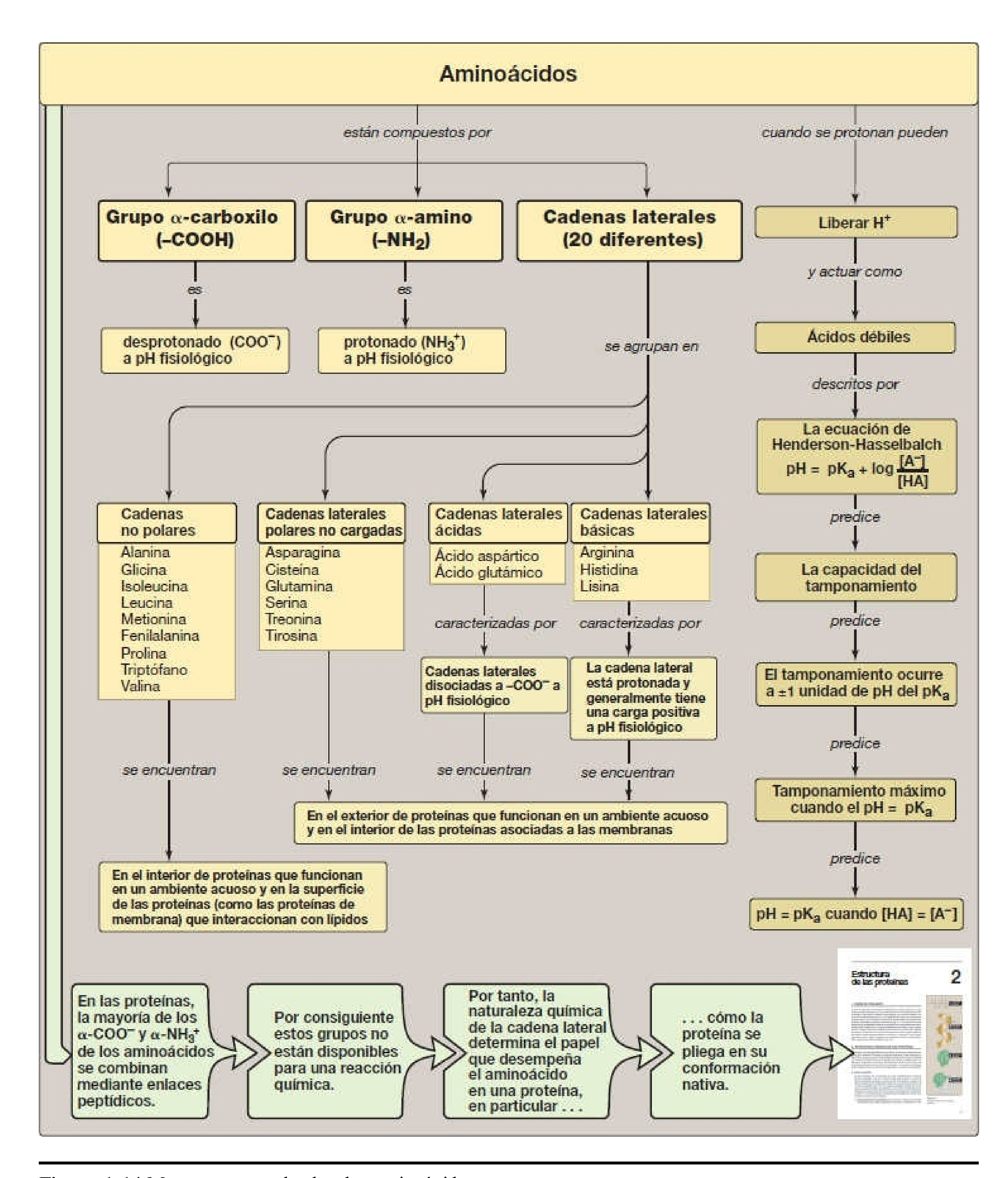
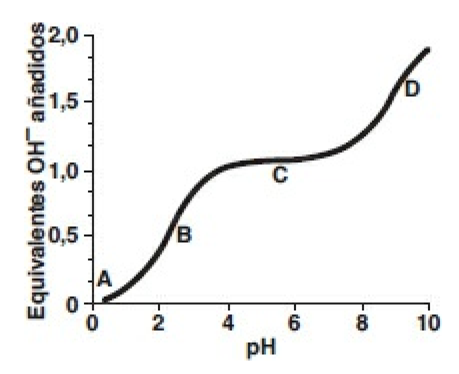


Figura 1-14 Mapa conceptual sobre los aminoácidos.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

1.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la curva de valoración de un aminoácido no polar es correcta? Las letras de la A a la D se refieren a regiones determinadas de la curva que aparece a continuación.



A. El punto A representa la región donde el aminoácido está desprotonado.
B. El punto B representa una región de tamponamiento mínimo.
C. El punto C representa la región donde la carga neta del aminoácido es cero.
D. El punto D representa el pK del grupo carboxilo del aminoácido.
E. El aminoácido podría ser la lisina.

Respuesta correcta = C. La C representa el punto isoeléctrico, o pI, y como tal está a medio camino entre el pK_1 y el pK_2 para un aminoácido no polar. El aminoácido está completamente protonado en el punto A. El punto B representa una región de tamponamiento máximo, al igual que el punto D. La lisina es un aminoácido básico y tiene una cadena lateral ionizable.

1.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones concernientes al péptido mostrado a continuación es correcta?

Val-Cys-Glu-Ser-Asp-Arg-Cys

A. El péptido contiene asparagina.
B. El péptido contiene una cadena lateral con un grupo amino secundario.
C. El péptido contiene una cadena lateral que puede fosforilarse.
D. El péptido no puede formar un puente disulfuro interno.
E. El péptido debería desplazarse hacia el cátodo (electrodo negativo) durante la electroforesis a pH 5.

Respuesta correcta = C. El grupo hidroxilo de la serina puede aceptar un grupo fosfato. Asp es aspartato. La prolina contiene un grupo amino secundario. En condiciones oxidantes, los dos restos de cisteína pueden formar un enlace disulfuro (covalente). A pH 5, la carga neta del péptido es negativa y debería desplazarse hacia el ánodo.

1.3 Un niño de 2 años llega a urgencias con acidosis metabólica después de ingerir una cantidad desconocida de aspirinas con sabor. Al llegar, tiene un pH sanguíneo de 7,0. Puesto que el pK_a de la aspirina (ácido acetilsalicílico) es 3, calcule la proporción de formas ionizadas con respecto a las no ionizadas cuando el pH es 7,0.

Respuesta correcta = 10 000 a 1. pH = pK_a + log $[A^-]/[HA]$. Por lo tanto, 7 = 3 + ×, y × = 4. Entonces, la proporción de A^- (ionizadas) frente a HA (no ionizadas) es 10 000 a 1 porque el log de 10 000 es 4.

Estructura de las proteínas

2

I. VISIÓN GENERAL

Los 20 aminoácidos encontrados habitualmente en las proteínas se unen mediante enlaces peptídicos. La secuencia lineal de los aminoácidos unidos contiene la información necesaria para generar una molécula proteica con una forma tridimensional única. La complejidad de la estructura proteica se analiza mejor si se considera la molécula en cuatro niveles de organización: primario, secundario, terciario y cuaternario (fig. 2-1). Un examen de estas jerarquías de complejidad creciente ha revelado que ciertos elementos estructurales están repetidos en una amplia variedad de proteínas, lo que sugiere que hay «reglas» generales relativas a las formas en las cuales las proteínas asumen su forma nativa funcional. Estos elementos estructurales repetidos van desde combinaciones simples de hélices α y láminas β, que forman pequeños motivos, hasta el plegamiento complejo de dominios polipeptídicos de las proteínas multifuncionales (v. pág. 19).

II. ESTRUCTURA PRIMARIA DE LAS PROTEÍNAS

La secuencia de aminoácidos de una proteína se denomina estructura primaria de la proteína. Entender la estructura primaria de las proteínas es importante, porque muchas enfermedades genéticas provocan la síntesis con secuencias anómalas de aminoácidos que causan un plegamiento inadecuado y la pérdida o el deterioro de la función normal. Si se conocen las estructuras primarias de las proteínas normales y las proteínas mutadas, puede utilizarse esta información para diagnosticar o estudiar la enfermedad.

A. Enlace peptídico

En las proteínas, los aminoácidos se unen covalentemente mediante enlaces peptídicos, que son uniones amida entre el grupo α-carboxilo de un aminoácido y el grupo α-amino de otro. Por ejemplo, la valina y la alanina pueden formar el dipéptido valilalanina a través de la formación de un enlace peptídico (fig. 2-2). Los enlaces peptídicos resisten las condiciones que desnaturalizan las proteínas, como el calor o concentraciones elevadas de urea (v. pág. 20). Se necesita una exposición prolongada a un ácido o a una base fuertes a temperaturas elevadas para romper esos enlaces de manera no enzimática.

1. **Denominación de los péptidos:** por convenio, el extremo amino libre (N-terminal) de la cadena peptídica se escribe a la izquierda y el extremo carboxilo libre (C-terminal) a la derecha. Por consiguiente, todas las secuencias de aminoácidos se leen desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal del péptido. Por ejemplo,

en la figura 2-2 A, el orden de los aminoácidos es «valina, alanina». La unión de muchos aminoácidos a través de enlaces peptídicos produce una cadena no ramificada denominada polipéptido. Cada aminoácido componente de un polipéptido se denomina «residuo» porque es la porción del aminoácido que queda después de que se pierdan los átomos de agua en la formación del enlace peptídico. Cuando se nombra un polipéptido, se cambian los sufijos de todos los residuos de aminoácido (-ina, -ano, -ico o -ato) a -ilo, con la excepción del aminoácido C-terminal. Por ejemplo, un tripéptido compuesto por una valina N-terminal, una glicina y una leucina C-terminal se denomina valil-glicil-leucina.

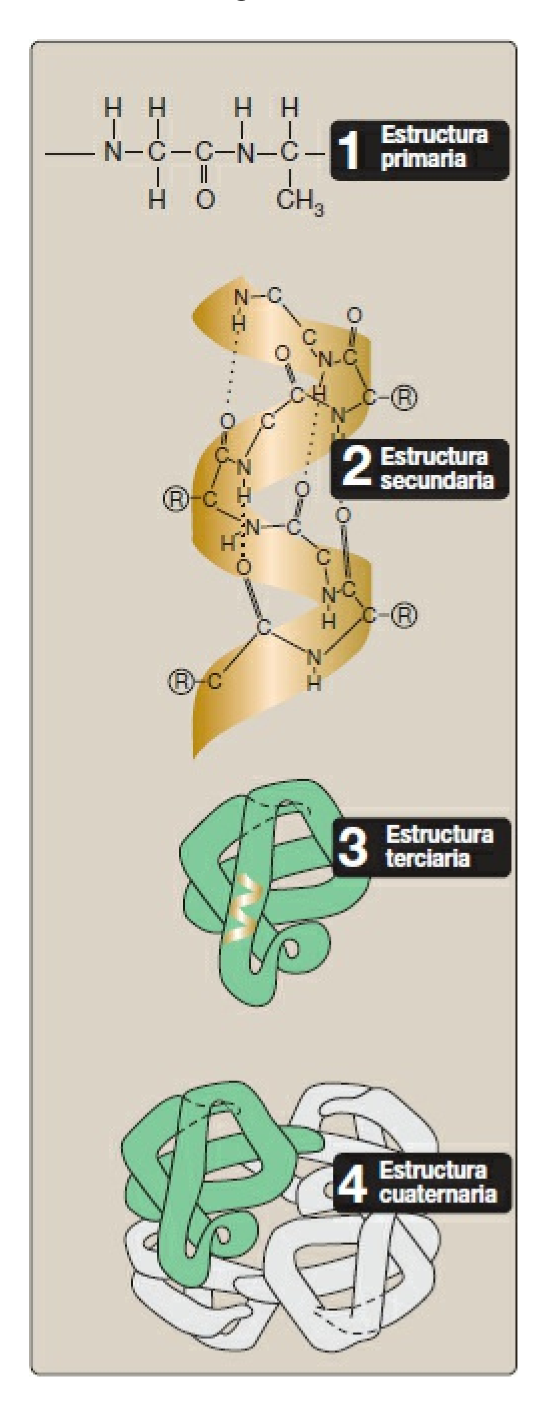


Figura 2-1 Cuatro jerarquías de estructura proteica.

2. **Características del enlace peptídico:** el enlace peptídico tiene un carácter parcial de doble enlace, es decir, que es más corto que un enlace sencillo y es rígido y planar (fig. 2-2 B). Esto impide la rotación libre alrededor del enlace entre el carbono carbonilo y el nitrógeno del enlace peptídico. Sin embargo, los enlaces entre los carbonos α y los grupos α-amino y α-carboxilo pueden rotar libremente (aunque están limitados por el tamaño y el carácter de los grupos R). Esto permite a la cadena polipeptídica adoptar una variedad de configuraciones posibles. El enlace peptídico es casi siempre un enlace *trans* (en vez de *cis;* v. fig. 2-2 B), en gran parte debido a la interferencia estérica de los grupos R cuando están en posición *cis.*

3. **Polaridad del enlace peptídico:** como todas las uniones amida, los grupos –C=O y –NH del enlace peptídico no están cargados y no aceptan ni liberan protones a lo largo del intervalo de pH comprendido entre 2 y 12. Por tanto, los grupos cargados presentes en los polipéptidos consisten únicamente en el grupo N-terminal (α-amino), el grupo C-terminal (α-carboxilo) y todos los grupos ionizados presentes en las cadenas laterales de los aminoácidos constituyentes. Los grupos –C=O y –NH de los enlaces peptídicos son, sin embargo, polares y están involucrados en enlaces de hidrógeno (p. ej., en hélices α y láminas β) tal como se describe en las páginas 16 y 17.

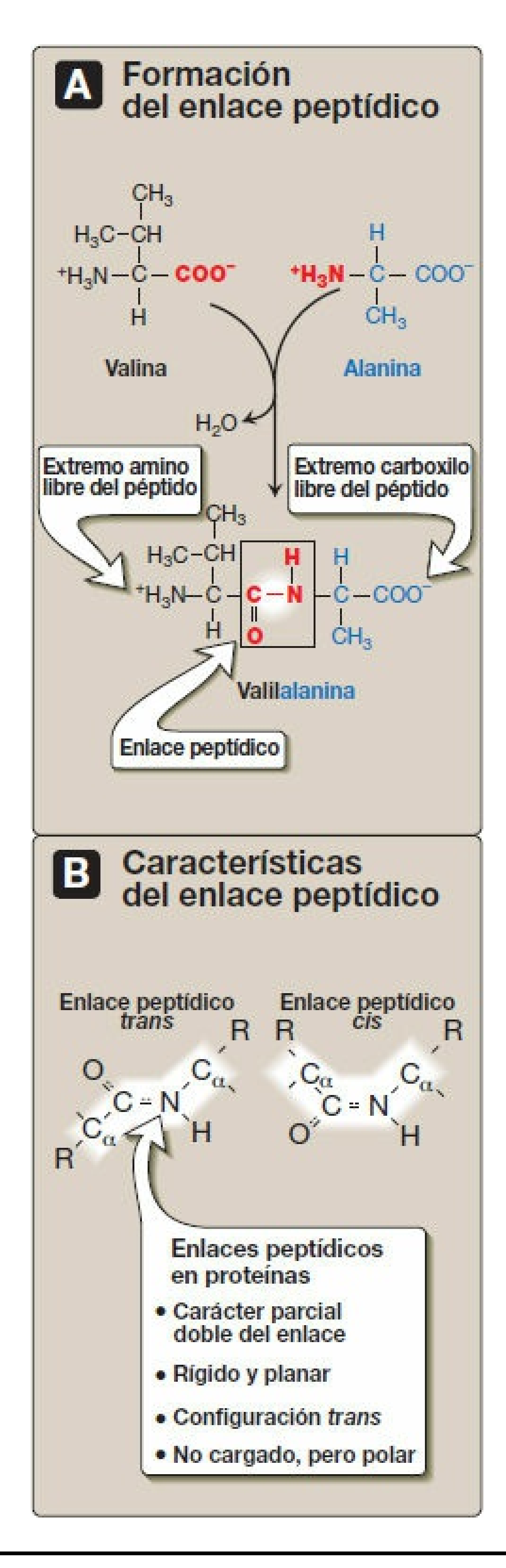


Figura 2-2 A. Formación de un enlace peptídico que muestra la estructura del dipéptido valilalanina. **B.** Características del enlace peptídico.

B. Determinación de la composición de aminoácidos de un polipéptido

La primera etapa en la determinación de la estructura primaria de un polipéptido consiste en identificar y cuantificar los aminoácidos que lo forman. Primero se hidroliza con un ácido fuerte a 110 °C durante 24 h una muestra purificada del polipéptido que se va a analizar. Este tratamiento rompe los enlaces peptídicos y libera los aminoácidos individuales, que pueden separarse mediante cromatografía de intercambio catiónico. En esta técnica se aplica una mezcla de aminoácidos a una columna que contiene una resina a la cual está firmemente unido un grupo con carga negativa. [Nota: si el grupo unido está cargado positivamente, la columna se convierte en una columna de intercambio aniónico.] Los aminoácidos se unen a la columna con diferentes afinidades, dependiendo de sus cargas, su hidrofobicidad y otras características. Cada aminoácido es liberado secuencialmente de la columna de cromatografía mediante elución con disoluciones de concentración iónica y pH crecientes (fig. 2-3). Los aminoácidos separados contenidos en el eluado de la columna se cuantifican calentándolos con ninhidrina (un reactivo que forma un compuesto morado con la mayoría de los aminoácidos, el amoníaco y las aminas). La cantidad de cada aminoácido se determina mediante espectrofotometría midiendo la cantidad de luz absorbida por el derivado de la ninhidrina. El análisis que se acaba de describir se realiza utilizando un analizador de aminoácidos, una máquina automática cuyos componentes se muestran en la figura 2-3.

C. Secuenciación del péptido desde su extremo N-terminal

La secuenciación es un proceso gradual de identificación de aminoácidos específicos en cada posición de la cadena peptídica, empezando por el extremo N-terminal. Se utiliza el fenilisotiocianato, conocido como reactivo de Edman, para marcar el residuo amino terminal en condiciones suavemente alcalinas (fig. 2-4). El derivado feniltiohidantoína (PTH) resultante introduce una inestabilidad en el enlace peptídico N-terminal, de manera que puede ser hidrolizado sin romper los otros enlaces peptídicos. Entonces puede determinarse la identidad del derivado aminoácido. El reactivo de Edman puede aplicarse repetidamente al péptido acortado obtenido en cada ciclo previo. A partir de aquí el proceso es automático.

D. Escisión del polipéptido en fragmentos más pequeños

Muchos polipéptidos tienen una estructura primaria compuesta de más de 100 aminoácidos. Estas moléculas no pueden ser secuenciadas directamente de extremo a extremo. Sin embargo, estas grandes moléculas pueden romperse en sitios específicos y los fragmentos resultantes pueden secuenciarse. Utilizando más de un agente de escisión (enzimas o productos químicos) en muestras distintas del polipéptido purificado pueden generarse fragmentos solapantes que permitan el ordenamiento apropiado de los fragmentos secuenciados, y así proporcionan una secuencia de aminoácidos completa del polipéptido grande (fig. 2-5). Las enzimas que hidrolizan enlaces peptídicos se denominan *peptidasas (proteasas)*. [Nota: las *exopeptidasas* cortan los extremos de las proteínas, y se dividen en *aminopeptidasas* y

carboxipeptidasas. Estas últimas se utilizan para determinar el aminoácido C-terminal. Las *endopeptidasas* cortan proteínas en sus partes intermedias.]

E. Determinación de la estructura primaria de una proteína mediante secuenciación de ADN

La secuencia de nucleótidos en una región del ADN que codifica para una proteína especifica la secuencia de aminoácidos de un polipéptido. Por consiguiente, si puede determinarse la secuencia de nucleótidos, es posible, conociendo el código genético (v. pág. 432), traducir la secuencia de nucleótidos en la correspondiente secuencia de aminoácidos de ese polipéptido. Este proceso, aunque utilizado de manera sistemática para obtener las secuencias de aminoácidos de las proteínas, tiene las limitaciones de no poder predecir las posiciones de los puentes disulfuro en la cadena plegada y de no identificar los aminoácidos que se modifican después de su incorporación en el polipéptido (modificación postraduccional; pág. 443). Por tanto, la secuenciación proteica directa es una herramienta extremadamente importante para determinar el carácter verdadero de la secuencia primaria de muchos polipéptidos.

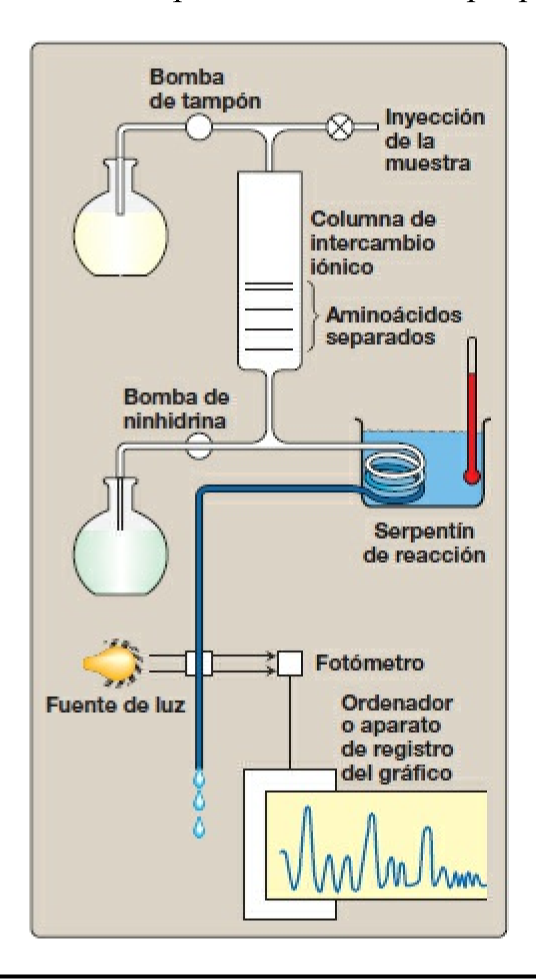


Figura 2-3 Determinación de la composición de aminoácidos de un polipéptido utilizando un analizador de aminoácidos.

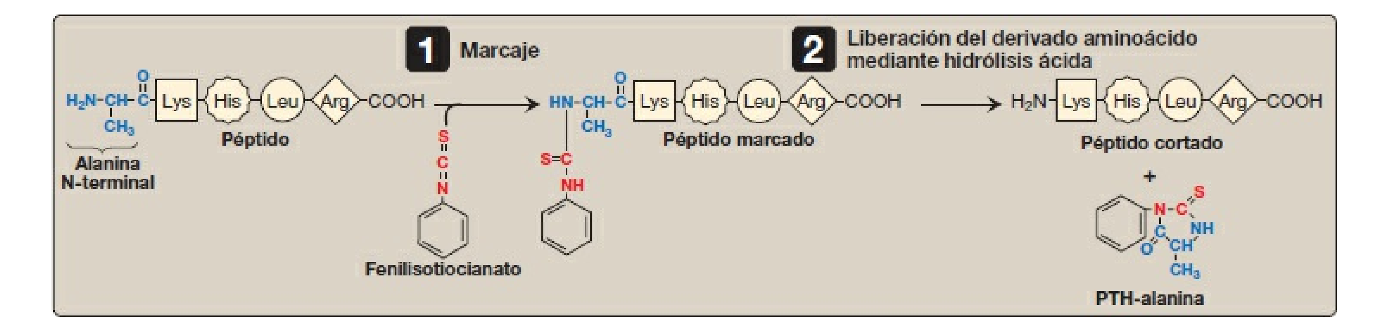


Figura 2-4 Determinación del residuo N-amino terminal de un polipéptido mediante la degradación de Edman. PTH, feniltiohidantoína.

III. ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LAS PROTEÍNAS

El esqueleto peptídico no adopta una estructura tridimensional aleatoria, sino que, en general, forma ordenaciones regulares de aminoácidos que están localizados cerca unos de otros en la secuencia lineal. Estas disposiciones constituyen la denominada estructura secundaria del polipéptido. La hélice α, la lámina β y los giros β son ejemplos de estructuras secundarias que se encuentran comúnmente en las proteínas. [Nota: la hélice (cadena α) de colágeno, otro ejemplo de estructura secundaria, se comenta en la pág. 45.]

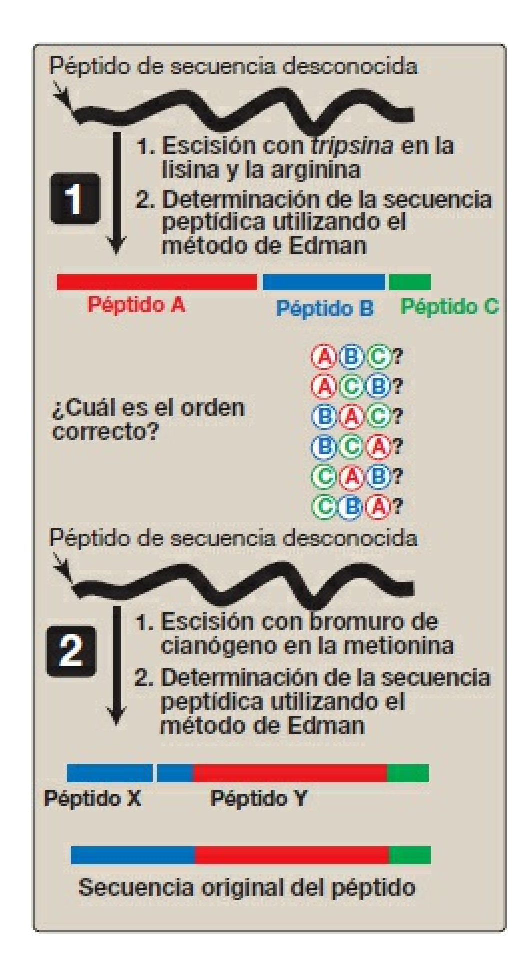


Figura 2-5 Solapamiento de péptidos producidos por acción de la *tripsina* y el bromuro de cianógeno.

A. Hélice α

En la naturaleza se encuentran varias hélices polipeptídicas diferentes, pero la hélice α es la más común. Es una estructura espiral con un esqueleto peptídico enrollado, estrechamente empaquetado, en el cual las cadenas laterales de los aminoácidos se extienden hacia fuera del eje central para evitar interferir estéricamente entre sí (fig. 2-6). Un grupo muy diverso de proteínas contiene hélices α. Por ejemplo, las queratinas son una familia de proteínas fibrosas estrechamente relacionadas cuya estructura es casi por completo α-helicoidal. Son el componente principal de tejidos como el pelo y la piel, y su rigidez está determinada por el número de puentes disulfuro entre las cadenas polipeptídicas que las forman. Al contrario que la queratina, la mioglobina o globina, cuya estructura es también muy α-helicoidal, es una molécula globular flexible (v. pág. 26).

1. **Puentes de hidrógeno:** una hélice α está estabilizada por gran cantidad de puentes de hidrógeno establecidos entre los oxígenos carbonilo y los hidrógenos amida del enlace peptídico, que son parte del esqueleto peptídico (v. fig. 2-6). Los enlaces de hidrógeno se extienden hacia arriba y en paralelo a la espiral desde el oxígeno carbonilo de un enlace peptídico al grupo –NH de una unión peptídica cuatro residuos por delante en el polipéptido. Esto asegura que todos los componentes de un enlace peptídico, salvo el primero y el último, estén unidos entre sí a través de puentes de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno son débiles individualmente, pero en conjunto sirven para estabilizar la hélice.
2. **Aminoácidos por vuelta:** cada vuelta de una hélice α contiene 3,6 aminoácidos. Por tanto, residuos de aminoácidos situados a tres o cuatro residuos de distancia en la secuencia primaria están espacialmente juntos cuando se pliegan en la hélice α.
3. **Aminoácidos que alteran una hélice α:** la prolina altera una hélice α porque su grupo amino secundario no es geométricamente compatible con la espiral diestra de la hélice α. En cambio, inserta un retorcimiento en la cadena que interfiere en la estructura helicoidal suave. Una gran cantidad de aminoácidos cargados (p. ej., el glutamato, el aspartato, la histidina, la lisina y la arginina) también alteran la hélice mediante la formación de enlaces iónicos o mediante repulsiones electrostáticas entre ellos. Por último, los aminoácidos con cadenas laterales voluminosas, como el triptófano, o aminoácidos, como la valina o la isoleucina, con ramificaciones en el carbono β (el primer carbono del grupo R, cerca del carbono α) pueden interferir en la formación de la hélice α si están presentes en grandes cantidades.

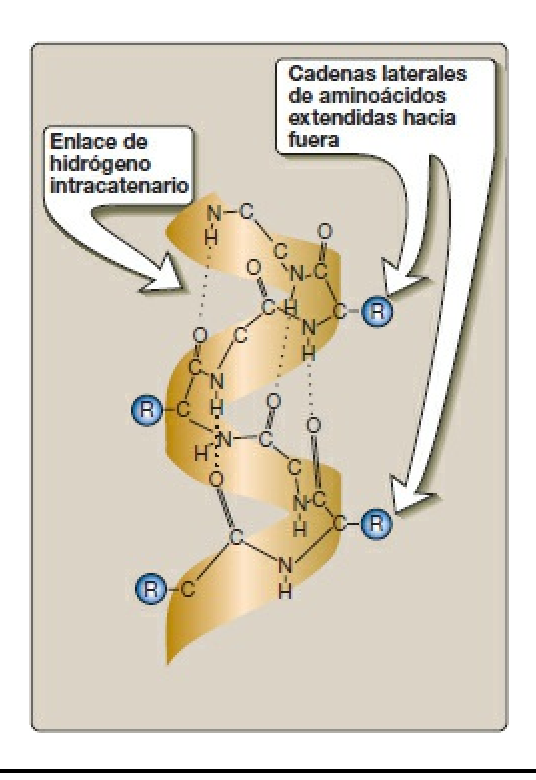


Figura 2-6 Hélice α que muestra el esqueleto peptídico.

B. Lámina β

La lámina β es otra forma de estructura secundaria en la cual todos los componentes del enlace peptídico intervienen en puentes de hidrógeno (fig. 2-7 A). Las superficies de las láminas β aparecen plegadas y, por esta razón, estas estructuras suelen denominarse «láminas β plegadas». Cuando se ilustra la estructura de las proteínas, las cadenas β suelen visualizarse como flechas anchas (fig. 2-7 B).

1. **Comparación de una lámina β y una hélice α:** a diferencia de la hélice α, las láminas β están compuestas por dos o más cadenas peptídicas (cadenas β), o segmentos de cadenas polipeptídicas, que están casi completamente extendidas. Nótese también que los puentes de hidrógeno son perpendiculares al esqueleto del polipéptido en las láminas β (v. fig. 2-7 A).

2. **Láminas paralelas y antiparalelas:** una lámina β puede estar formada por dos o más cadenas polipeptídicas o segmentos de cadenas polipeptídicas independientes que están dispuestas en sentido antiparalelo unas a otras (con los extremos N-terminal y C-terminal de las cadenas β alternados; v. fig. 2-7 B) o bien en paralelo entre sí (con todos los extremos N-terminales de las cadenas β juntos, tal como se muestra en la figura 2-7 C). Cuando se forman enlaces de hidrógeno entre los esqueletos polipeptídicos de cadenas polipeptídicas separadas, se denominan puentes intercatenarios. Una lámina β también puede formarse plegándose sobre sí misma una cadena peptídica única (v. fig. 2-7 C). En este caso, los puentes de hidrógeno son puentes intracatenarios. En las proteínas globulares, las láminas β tienen siempre un bucle, o un giro, a la derecha cuando se observan a lo largo del

esqueleto peptídico. [Nota: las láminas β retorcidas suelen formar parte del núcleo de las proteínas globulares.]

> Las estructuras hélice α y lámina β proporcionan el número de puentes de hidrógeno máximo para los componentes del enlace peptídico en el interior de los polipéptidos.

C. Giros β (giros inversos)

Los giros β invierten la dirección de una cadena polipeptídica, ayudándola a adoptar una forma globular compacta. Suelen encontrarse en la superficie de las moléculas proteicas y a menudo contienen residuos cargados. [Nota: los giros β recibieron este nombre porque a menudo conectan cadenas sucesivas de las láminas β antiparalelas.] Los giros β están compuestos generalmente por cuatro aminoácidos, uno de los cuales puede ser la prolina, el aminoácido que provoca un retorcimiento de la cadena polipeptídica. La glicina, el aminoácido con el grupo R más pequeño, se encuentra también a menudo en los giros β. Los giros β se estabilizan mediante la formación de puentes de hidrógeno y enlaces iónicos.

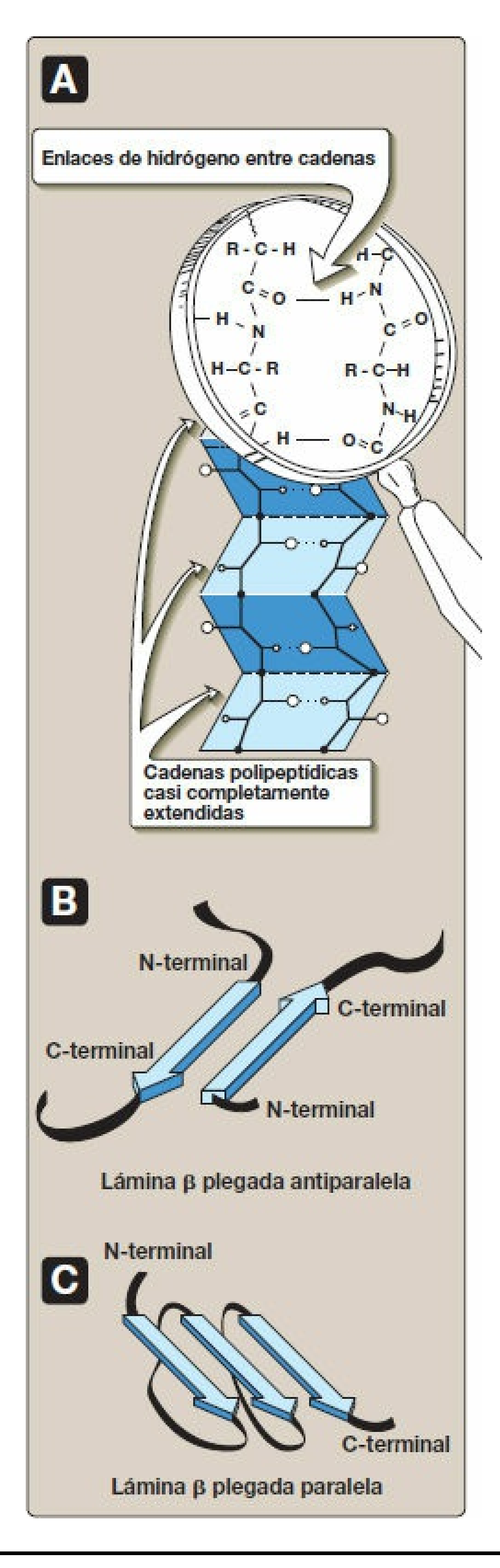


Figura 2-7 A. Estructura de una lámina β. **B.** Una lámina β antiparalela; las cadenas β se representan como flechas amplias. **C.** Una lámina β paralela formada a partir de una cadena polipeptídica que se pliega sobre sí misma.

D. Estructura secundaria no repetitiva

Aproximadamente la mitad de una proteína globular media está organizada en estructuras repetitivas, como la hélice α o la lámina β. El resto de la cadena polipeptídica se describe como una conformación de bucles o espirales. Estas estructuras secundarias no repetitivas no son aleatorias, sino que simplemente tienen una estructura menos regular que las descritas antes. [Nota: la expresión «espiral aleatoria» se refiere a la estructura desordenada obtenida cuando las proteínas se desnaturalizan (v. pág. 20).]

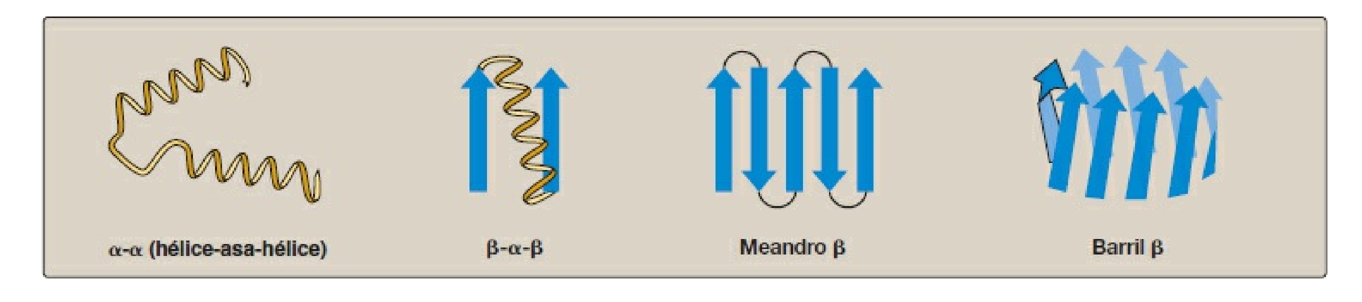


Figura 2-8 Algunos motivos estructurales frecuentes que involucran a hélices α o láminas β. Los nombres describen su aspecto esquemático.

E. Estructuras supersecundarias (motivos)

Las proteínas globulares se construyen combinando elementos estructurales secundarios (es decir, hélices α, láminas β y espirales), que producen patrones o motivos geométricos específicos. Estos forman principalmente la región nuclear (interior) de la molécula y se unen entre sí por medio de regiones en asa (p. ej., giros β) en la superficie de la proteína. Las estructuras supersecundarias suelen ser el resultado del estrecho empaquetamiento de cadenas laterales de elementos estructurales secundarios contiguos. Así, por ejemplo, las hélices α y las láminas β que están adyacentes en la secuencia de aminoácidos también suelen estar, pero no siempre, adyacentes en la proteína plegada final. Alguno de los motivos más comunes se ilustran en la figura 2-8.

> Los motivos pueden asociarse a funciones específicas. Las proteínas que se unen al ADN contienen un número limitado de motivos. El motivo hélice-asa-hélice es un ejemplo presente en varias proteínas que funcionan como factores de transcripción (v. pág. 450).

booksmedicos.org

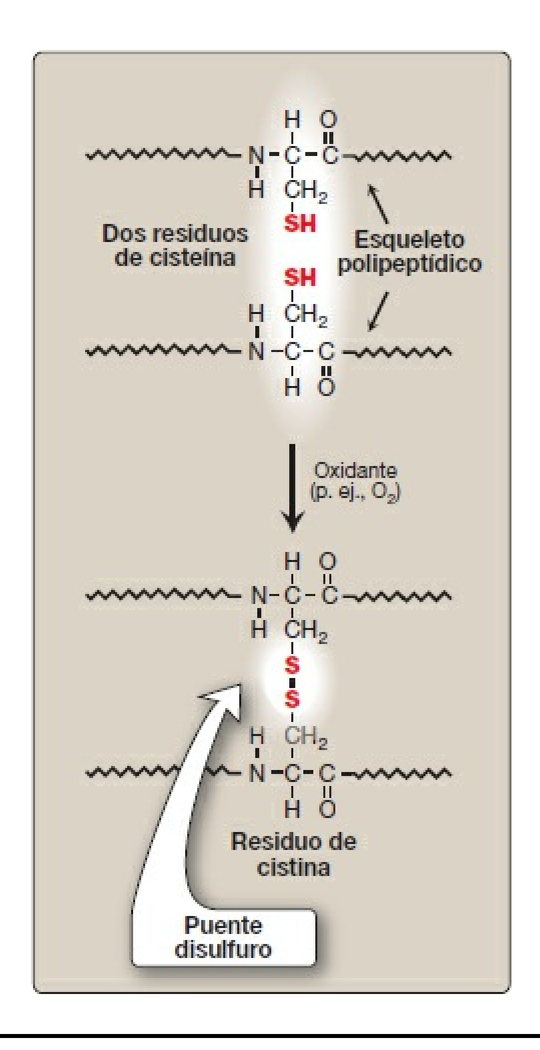


Figura 2-9 Formación de un puente disulfuro por oxidación de dos residuos de cisteína, que produce un residuo de cistina.

IV. ESTRUCTURA TERCIARIA DE LAS PROTEÍNAS GLOBULARES

La estructura primaria de una cadena polipeptídica determina su estructura terciaria. La palabra «terciario» se refiere al plegamiento de los dominios (las unidades básicas de estructura y función; v. a continuación) y a la disposición final de los dominios en el polipéptido. La estructura de las proteínas globulares en disolución acuosa es compacta y tiene una elevada densidad (empaquetamiento muy próximo) de los átomos en el centro de la molécula. Las cadenas laterales hidrófobas están enterradas en el interior, mientras que los grupos hidrófilos suelen encontrarse en general en la superficie de la molécula.

A. Dominios

Los dominios son las unidades funcionales y estructurales tridimensionales fundamentales de los polipéptidos. Las cadenas polipeptídicas cuya longitud es superior a 200 aminoácidos generalmente constan de dos o más dominios. El núcleo de un dominio está constituido por combinaciones de elementos estructurales supersecundarios (motivos). El plegamiento de la cadena peptídica dentro de un

dominio normalmente se produce con independencia del plegamiento en otros dominios. Por consiguiente, cada dominio tiene las características de una proteína globular compacta pequeña que es estructuralmente independiente de los otros dominios de la cadena polipeptídica.

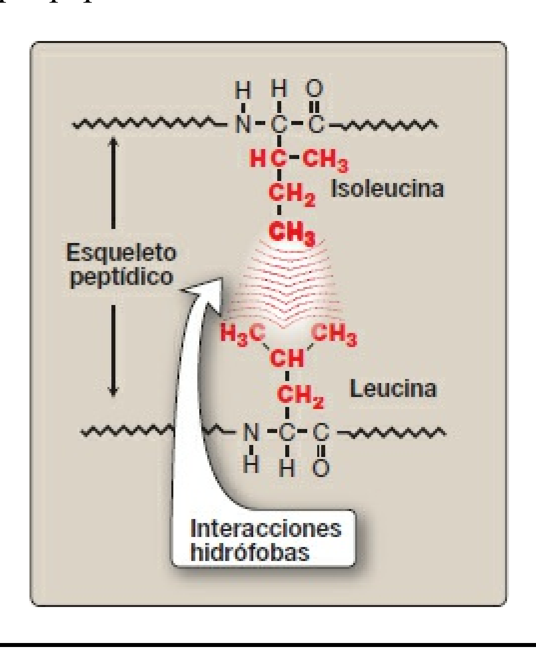


Figura 2-10 Interacciones hidrófobas entre aminoácidos con cadenas laterales no polares.

B. Interacciones que estabilizan la estructura terciaria

La estructura tridimensional exclusiva de cada polipéptido viene determinada por su secuencia de aminoácidos. Las interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos guían el plegamiento del polipéptido para formar una estructura compacta. Los cuatro tipos de interacciones siguientes cooperan para estabilizar las estructuras terciarias de las proteínas globulares.

1. **Puentes disulfuro:** un puente disulfuro es un enlace covalente formado entre el grupo sulfhidrilo (–SH) de cada uno de dos residuos de cisteína para producir un residuo de cistina (fig. 2-9). Las dos cisteínas pueden estar separadas entre sí por muchos aminoácidos en la secuencia primaria de un polipéptido o incluso pueden estar localizadas en dos cadenas polipeptídicas diferentes. El plegamiento de las cadenas polipeptídicas acerca los residuos de cisteína y permite la formación de un enlace covalente de sus cadenas laterales. Un puente disulfuro contribuye a la estabilidad de la forma tridimensional de la molécula proteica y evita que se desnaturalice en el ambiente extracelular. Por ejemplo, se encuentran muchos puentes disulfuro en proteínas como las inmunoglobulinas que son segregadas por las células.

2. **Interacciones hidrófobas:** los aminoácidos con cadenas laterales no polares tienden a estar localizados en el interior de la molécula polipeptídica, donde se asocian con otros aminoácidos hidrófobos (fig. 2-10). Por el contrario, aminoácidos

con cadenas laterales polares o cargadas tienden a estar localizados en la superficie de la molécula, en contacto con el disolvente polar. [Nota: recuérdese que las proteínas localizadas en ambientes no polares (lípidos), como una membrana, presentan el ordenamiento inverso (v. fig. 1-4, pág. 4).] En cada caso se produce una segregación de grupos R, que es más favorable desde el punto de vista energético.

3. **Puentes de hidrógeno:** las cadenas laterales de los aminoácidos que contienen hidrógeno unido a oxígeno o nitrógeno, como en los grupos alcohol de la serina y la treonina, pueden formar puentes de hidrógeno con átomos ricos en electrones, como el oxígeno de un grupo carboxilo o el grupo carbonilo de un enlace peptídico (fig. 2-11; v. también fig. 1-6, pág. 4). La formación de los enlaces de hidrógeno entre los grupos polares de la superficie de las proteínas y el disolvente acuoso potencian la solubilidad de las proteínas.

4. **Interacciones iónicas:** los grupos con carga negativa, como el grupo carboxilo ($-COO^-$) de la cadena lateral del aspartato o del glutamato, pueden interaccionar con los grupos cargados positivamente, como el grupo amino ($-NH_3^+$) de la cadena lateral de la lisina (v. fig. 2-11).

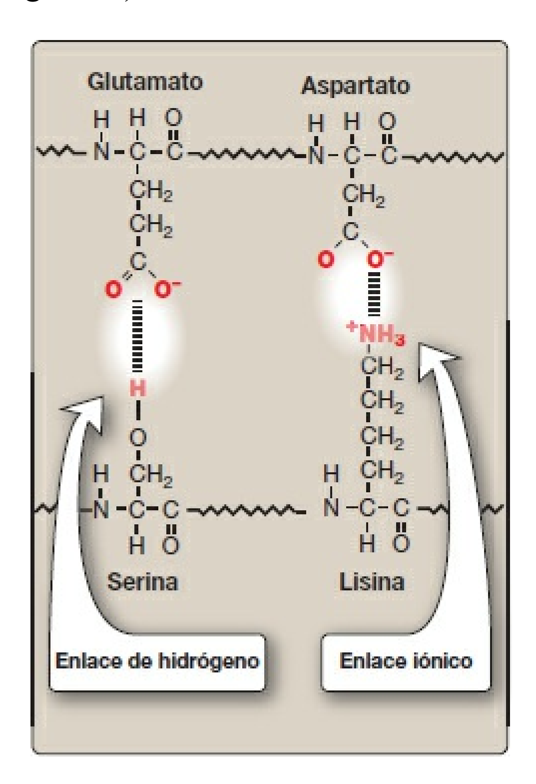


Figura 2-11 Interacciones de las cadenas laterales de los aminoácidos a través de enlaces de hidrógeno y enlaces iónicos (puentes salinos).

C. Plegamiento de las proteínas

Las interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos determinan cómo se

pliega una cadena polipeptídica larga en la intrincada forma tridimensional de la proteína funcional. El plegamiento de las proteínas, que en la célula tiene lugar en segundos o minutos, involucra vías ordenadas no aleatorias. A medida que un péptido se pliega, se forman estructuras secundarias determinadas por el efecto hidrófobo (es decir, los grupos hidrófobos se unen a medida que se libera agua). Estas pequeñas estructuras se combinan para formar estructuras mayores. Otros fenómenos estabilizan la estructura secundaria e inician la formación de la estructura terciaria. En la última etapa, el péptido alcanza el mayor grado de plegamiento, forma nativa (funcional) que se caracteriza por un estado de poca energía (fig. 2.12) [Nota: algunas proteínas o segmentos biológicamente activos carecen por lo tanto de una estructura terciaria estable. Se denominan proteínas «intrínsecamente desordenadas».]

D. Desnaturalización de proteínas

La desnaturalización de las proteínas provoca el desplegamiento y la desorganización de las estructuras terciaria y secundaria de la proteína, sin hidrólisis de los enlaces peptídicos. Son agentes desnaturalizantes el calor, los disolventes orgánicos, los ácidos o las bases fuertes, los detergentes y los iones de metales pesados como el plomo. En condiciones ideales, la desnaturalización puede ser reversible, de tal manera que la proteína vuelve a plegarse en su estructura nativa original si se retira el desnaturalizante. Sin embargo, la mayoría de las proteínas, una vez desnaturalizadas, permanecen desordenadas permanentemente. Las proteínas desnaturalizadas suelen ser insolubles y precipitan de la disolución.

E. Papel de las chaperonas en el plegamiento proteico

La información necesaria para corregir el plegamiento de la proteína se halla en la estructura primaria del polipéptido. Sin embargo, la mayoría de las proteínas cuando se desnaturalizan no recuperan sus conformaciones nativas aunque las condiciones ambientales sean favorables. Esto se debe a que en muchas proteínas el plegamiento es un proceso facilitado que requiere un grupo de proteínas especializadas, denominadas «chaperonas moleculares», y la hidrólisis del trifosfato de adenosina. Las chaperonas, también conocidas como «proteínas de choque térmico» (Hsp, *heat shock proteins*), interactúan con un polipéptido en varias etapas durante el proceso de plegamiento. Algunas chaperonas se unen a las regiones hidrófobas de un polipéptido extendido y son importantes para mantener la proteína desplegada hasta que finaliza su síntesis (p. ej., Hsp70). Otras forman estructuras macromoleculares de tipo jaula compuestas por dos anillos apilados. La proteína parcialmente plegada se introduce en la jaula, se une a la cavidad central mediante interacciones hidrófobas, pliegues, y es liberada (p. ej., Hsp60 mitocondrial). [Nota: a las chaperonas de tipo jaula a veces se las denomina «chaperoninas».] Así pues, las chaperonas facilitan el plegamiento correcto de las proteínas uniéndose a regiones hidrófobas y estabilizando dichas regiones hidrófobas expuestas que tienden a agregarse en los polipéptidos emergentes (y desnaturalizados), lo que evita el plegamiento prematuro.

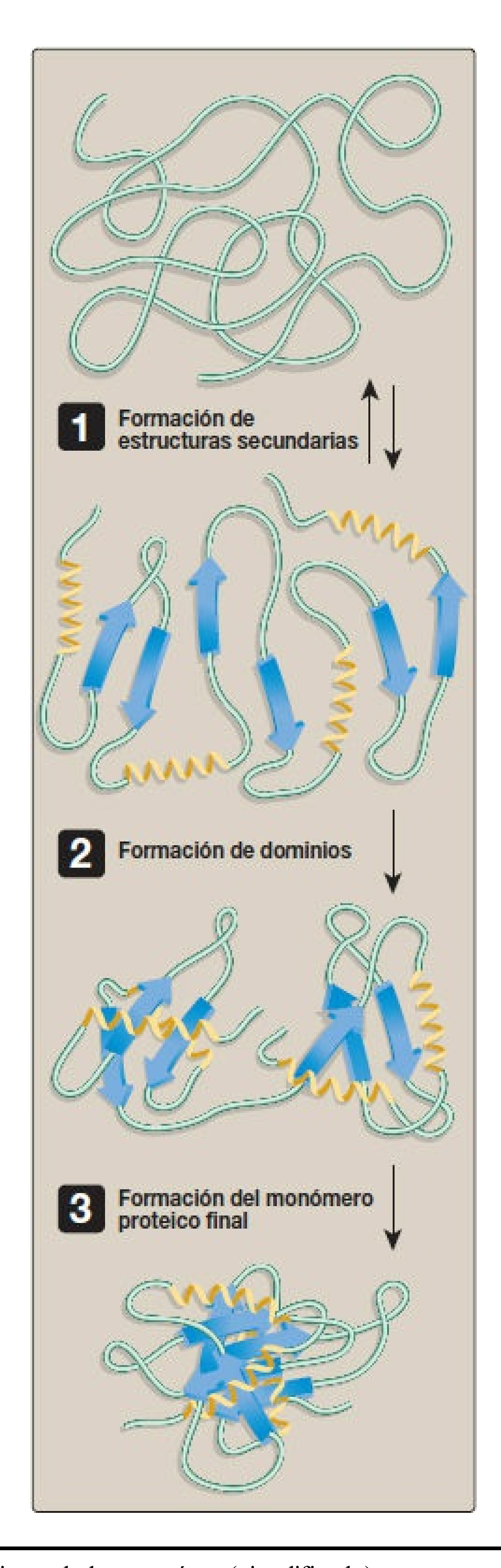


Figura 2-12 Etapas en el plegamiento de las proteínas (simplificado).

V. ESTRUCTURA CUATERNARIA DE LAS PROTEÍNAS

Muchas proteínas consisten en una cadena polipeptídica única y se definen como proteínas monómeros. Sin embargo, otras pueden constar de dos o más cadenas polipeptídicas que pueden ser estructuralmente idénticas o no tener ninguna relación. La disposición de estas subunidades polipeptídicas se denomina estructura cuaternaria de la proteína. Las subunidades se mantienen juntas principalmente mediante interacciones no covalentes (p. ej., puentes de hidrógeno, enlaces iónicos e interacciones hidrófobas). Las subunidades pueden funcionar independientemente unas de otras o pueden actuar en cooperación, como en la hemoglobina, en la cual la unión del oxígeno a una subunidad del tetrámero aumenta la afinidad de las otras subunidades por el oxígeno (v. pág. 29).

> Las isoformas son proteínas que realizan la misma función, pero tienen estructuras primarias distintas. Pueden originarse de distintos genes o por procesamiento específico de tejido del producto de un mismo gen. Si las proteínas funcionan como enzimas se denominan isoenzimas (v. pág. 65).

VI. PLEGAMIENTO ANÓMALO DE LAS PROTEÍNAS

El plegamiento de una proteína es un proceso complejo que a veces puede provocar moléculas inadecuadamente plegadas. Estas proteínas mal plegadas suelen etiquetarse y degradarse dentro de la célula (v. pág. 444). Sin embargo, este sistema de control de calidad no es perfecto y pueden acumularse agregados intracelulares o extracelulares de proteínas mal plegadas, en particular a medida que la persona envejece. Depósitos de proteínas mal plegadas se asocian con una serie de enfermedades, entre ellas la amiloidosis.

A. Amiloidosis

El plegamiento anómalo de las proteínas puede producirse de manera espontánea o estar causado por una mutación en un gen concreto, que produce luego una proteína alterada. Además, algunas proteínas aparentemente normales, después de una escisión proteolítica anómala, pueden adoptar un estado conformacional único que induce la formación de conjuntos proteicos fibrilares largos consistentes en láminas β plegadas. La acumulación de estas proteínas insolubles que se agregan de manera espontánea, denominadas amiloides, se ha implicado en enfermedades degenerativas, como el Parkinson y la enfermedad de Huntington, y en particular en el trastorno degenerativo que constituye la enfermedad de Alzheimer. El componente dominante de la placa de amiloide que se acumula en la enfermedad de Alzheimer es el amiloide β (Aβ), un péptido extracelular que contiene más de 40 a 42 residuos de aminoácidos. La cristalografía de rayos X y el espectroscopio de infrarrojos demuestran una conformación en lámina β plegada característica en fibrillas no ramificadas. Este péptido, cuando se agrega en una configuración de láminas β plegadas, es neurotóxico y constituye el acontecimiento patógeno central que lleva al deterioro cognitivo

característico de la enfermedad. El Aβ que se deposita en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer se obtiene por escisiones enzimáticas (mediante *secretasas*) de la proteína precursora amiloide más grande, una proteína transmembrana única que se expresa en la superficie celular del cerebro y otros tejidos (fig. 2-13). Los péptidos Aβ se agregan generando el amiloide que se encuentra en el parénquima cerebral y alrededor de los vasos sanguíneos. La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer no son genéticos, aunque al menos el 5 % de los casos son familiares. Un segundo factor biológico que interviene en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es la acumulación de ovillos neurofibrilares en el cerebro. Un componente fundamental de las fibras que constituyen los ovillos es una forma anómala (hiperfosforilada e insoluble) de la proteína tau (τ), que en su versión sana ayuda al montaje de la estructura microtubular. La proteína defectuosa τ parece bloquear las acciones de su equivalente normal.

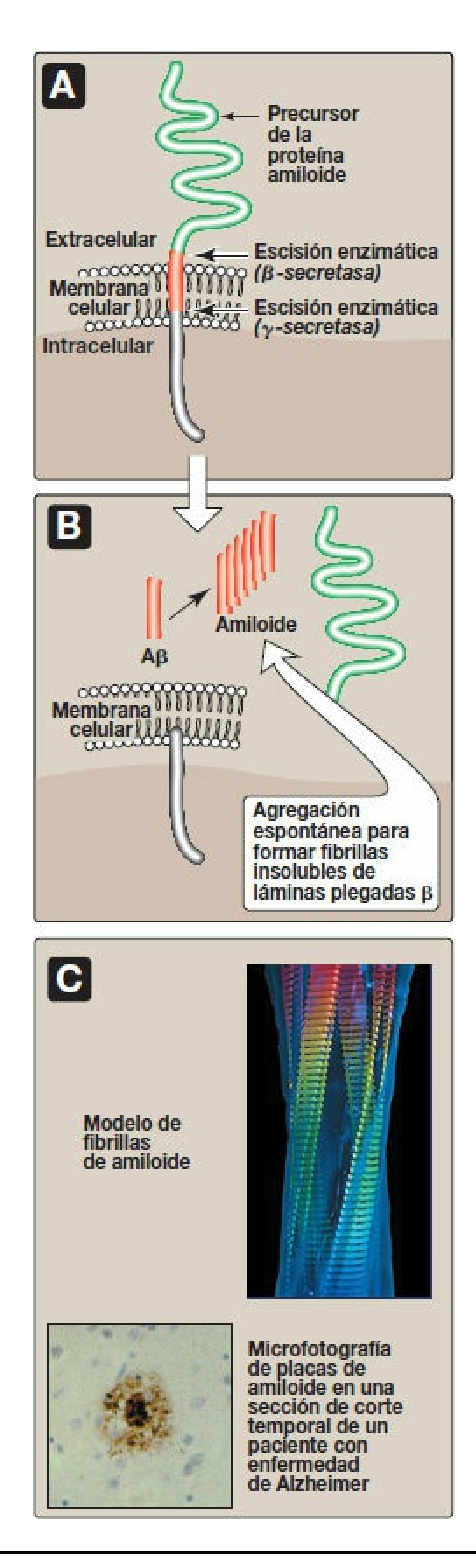


Figura 2-13 Formación de placas de amiloide encontradas en la enfermedad de Alzheimer. [Nota: las mutaciones

de la *presenilina,* la subunidad catalítica de la *γ-secretasa,* son la causa más común de enfermedad de Alzheimer familiar.]

B. Prionosis

La proteína priónica (PrP) ha sido fuertemente implicada como agente causal de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), entre ellas la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, la tembladera de las ovejas y la encefalopatía espongiforme bovina del ganado (denominada popularmente «enfermedad de las vacas locas»). Después de una serie larga de procedimientos de purificación, los científicos se sorprendieron al encontrar que la capacidad infecciosa del agente que causaba la tembladera de las ovejas estaba asociado con una especie proteica única que no formaba complejos con ácido nucleico detectable. Esta proteína infecciosa se denomina PrP^{Sc} (Sc = *scrapie,* tembladera). Es muy resistente a la degradación proteolítica y, cuando es infecciosa, tiende a formar agregados insolubles de fibrillas, similares al amiloide encontrado en algunas otras enfermedades del cerebro. Una forma no infecciosa de PrP^{C} (C = celular), codificada por el mismo gen que el agente infeccioso, está presente en los cerebros normales de los mamíferos en las superficies de las neuronas y de las células gliales. Por tanto, la PrP^{C} es una proteína del hospedador. No se han encontrado diferencias estructurales primarias ni modificaciones postraduccionales alternas entre las formas normal e infecciosa de la proteína. La clave para volverse infecciosa radica aparentemente en cambios de la conformación tridimensional de la PrP^{C}. Se ha observado que una serie de hélices α presentes en la PrP^{C} no infecciosa son sustituidas por láminas β en la forma infecciosa (fig. 2-14). Es esta diferencia conformacional la que confiere probablemente resistencia relativa a la degradación proteolítica de los priones infecciosos y permite que sean distinguidos de la PrP^{C} normal en el tejido infectado. El agente infeccioso es, por tanto, una versión alterada de una proteína normal, que actúa como «plantilla» para convertir la proteína normal en la conformación patógena. Las EET son invariablemente mortales y en la actualidad no se dispone de tratamiento que pueda alterar este pronóstico.

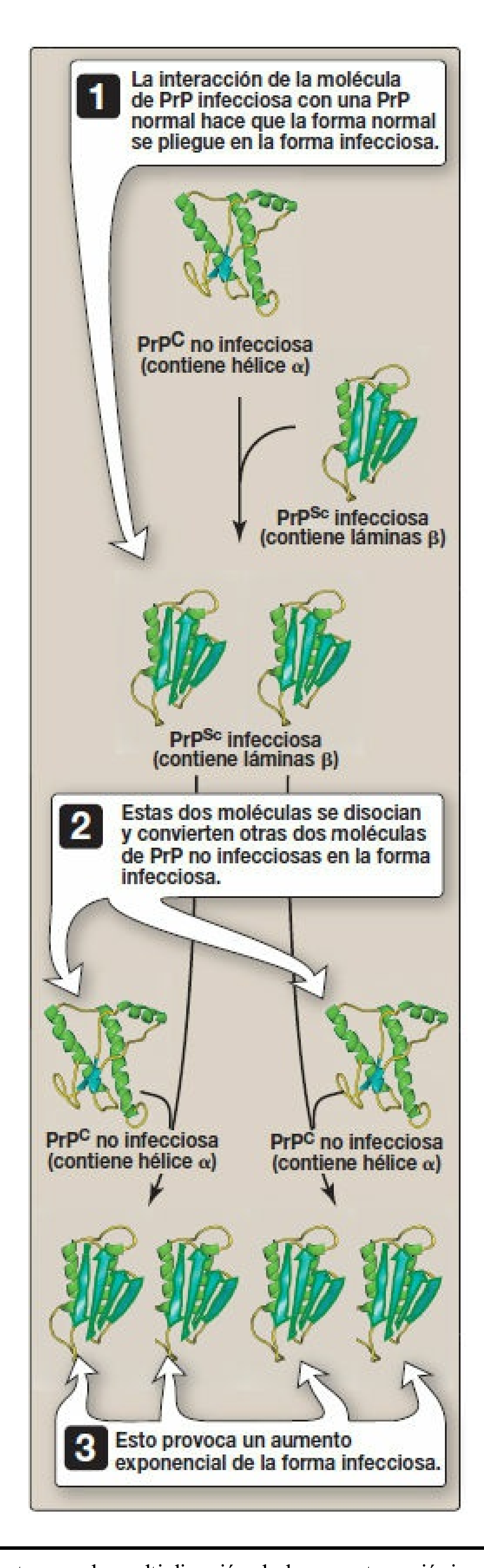


Figura 2-14 Mecanismo propuesto para la multiplicación de los agentes priónicos infecciosos. PrP = proteína

priónica; PrP^{C} = proteína priónica celular; PrP^{Sc} = proteína priónica celular patógena.

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Para entender la estructura proteica es fundamental conocer el concepto de **conformación nativa** (fig. 2-15), que es la estructura proteica completamente plegada y funcional (p. ej., una enzima activa o una proteína estructural). La estructura tridimensional única de la conformación nativa viene determinada por su **estructura primaria,** es decir, su secuencia de aminoácidos. Interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos guían el plegamiento de la cadena polipeptídica para formar las estructuras **secundaria, terciaria** y (a veces) **cuaternaria,** que cooperan para estabilizar la conformación nativa de la proteína. Además, se necesita un grupo especializado de proteínas denominadas **chaperonas** para el plegamiento adecuado de muchas especies de proteínas. La **desnaturalización proteica** provoca el desplegamiento y la desorganización de la estructura de la proteína, que no van acompañados de la hidrólisis de los enlaces peptídicos. La desnaturalización puede ser reversible o, más a menudo, irreversible. Pueden aparecer enfermedades cuando una proteína aparentemente normal adopta una conformación que es citotóxica, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer y de las **encefalopatías espongiformes transmisibles (EET),** entre ellas la enfermedad de **Creutzfeldt-Jakob.** En la **enfermedad de Alzheimer,** proteínas normales adoptan un estado conformacional único, después de un procesamiento químico anómalo, que induce la formación de conjuntos de **péptido β-amiloide (Aβ)** neurotóxico consistentes en láminas β plegadas. En las EET, el agente infeccioso es una versión alterada de la **proteína priónica** normal que actúa como «plantilla» para convertir la proteína normal en una conformación patógena.

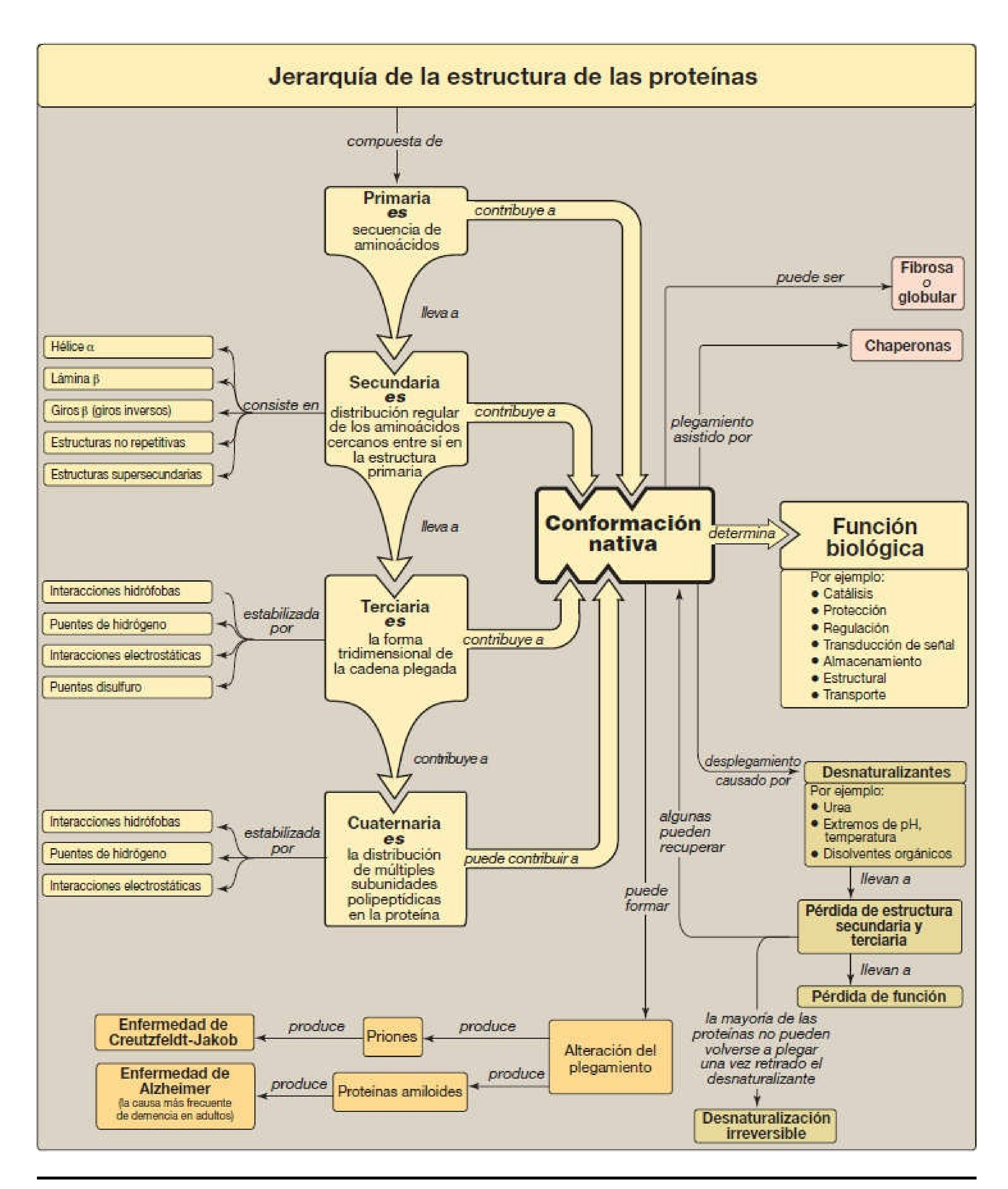


Figura 2-15 Mapa conceptual sobre la estructura de las proteínas.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

2.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la estructura de las proteínas es correcta?

A. Las proteínas que constan de un polipéptido tienen estructura cuaternaria estabilizada por enlaces covalentes.

B. Los enlaces peptídicos que unen aminoácidos en una proteína mayormente tienen lugar en la configuración *cis*.

C. La formación de un puente disulfuro en una proteína requiere que los residuos de cisteína que intervienen estén contiguos en la estructura primaria.

D. La desnaturalización de las proteínas lleva a la pérdida irreversible de elementos estructurales secundarios, tales como la hélice α.

E. La principal fuerza impulsora del plegamiento de las proteínas es el efecto hidrófobo.

Respuesta correcta = E. El efecto hidrófobo, o tendencia de las entidades no polares a asociarse en un entorno polar, es la fuerza impulsora del plegamiento de las proteínas. La estructura cuaternaria requiere más de un polipéptido y, cuando se conforma, se estabiliza principalmente mediante enlaces no covalentes. El enlace peptídico es casi siempre *trans*. Los dos residuos de cisteína que intervienen en la formación del puente disulfuro pueden hallarse muy separados en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido (o en dos polipéptidos distintos) pero tras el plegamiento tridimensional del polipéptido estos quedan muy próximos. La desnaturalización puede ser reversible o irreversible.

2.2 Una mutación puntual particular produce la alteración de la estructura helicoidal α en un segmento de la proteína mutante. El cambio más probable en la estructura primaria de la proteína mutante es:

A. De glutamato a aspartato.

B. De lisina a arginina.

C. De metionina a prolina.

D. De valina a alanina.

Respuesta correcta = C. La prolina, a causa de su grupo amino secundario, es incompatible con una hélice α. El glutamato, el aspartato, la lisina y la arginina son aminoácidos cargados, y la valina es un aminoácido de cadena ramificada. Los aminoácidos cargados o de cadena ramificada (voluminosos) pueden alterar una hélice α.

2.3 Al comparar la hélice α con la lámina β, ¿qué afirmación es correcta sólo para la lámina β?

A. Se forman extensos puentes de hidrógeno entre el oxígeno del extremo carbonilo (C=O) y el hidrógeno del grupo amida (N–H) del enlace peptídico.
B. Puede hallarse en las proteínas globulares características.
C. Es estabilizada por enlaces de hidrógeno entre cadenas.
D. Es un ejemplo de estructura secundaria.
E. Puede hallarse en estructuras supersecundarias.

Respuesta correcta = C. La lámina β es estabilizada por enlaces de hidrógeno intercatenarios formados entre cadenas polipeptídicas distintas y por enlaces de hidrógeno intracatenarios formados entre regiones de un mismo polipéptido. Sin embargo, la hélice α sólo se estabiliza mediante puentes de hidrógeno intracatenarios. Las afirmaciones A, B, D y E son ciertas para ambos elementos estructurales secundarios.

2.4 Un varón de 80 años se presentó con deterioro de la función intelectual superior y alteraciones del humor y el comportamiento. Su familia comunicó una desorientación y pérdida de la memoria progresivas en los últimos 6 meses. No hay antecedentes familiares de demencia. El paciente fue diagnosticado provisionalmente de enfermedad de Alzheimer. ¿Qué afirmación de las siguientes describe mejor la enfermedad?

A. Está asociada con el amiloide β, una proteína anómala con una secuencia alterada de aminoácidos.
B. Es consecuencia de la acumulación de proteínas desnaturalizadas que tienen conformaciones aleatorias.
C. Está asociada con la acumulación de la proteína precursora del amiloide.
D. Está asociada con el depósito de agregados del péptido amiloide β neurotóxico.
E. Es una enfermedad ambientalmente producida, no influida por la genética de la persona.
F. Es causada por la forma infecciosa de láminas β de una proteína de la célula hospedadora.

Respuesta correcta = D. La enfermedad de Alzheimer está asociada a conjuntos de proteínas fibrilares largas consistentes en láminas β plegadas encontradas en el cerebro y en otros lugares. La enfermedad está asociada con un procesamiento anómalo de una proteína normal. La proteína alterada acumulada aparece en una configuración de lámina β plegada que es neurotóxica. El amiloide β que se deposita en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer procede de escisiones proteolíticas de la proteína precursora de amiloide más grande, una proteína transmembrana única que se expresa en la superficie celular del cerebro y otros tejidos. La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer son esporádicos,

aunque al menos el 5 % de los casos son familiares. Las prionosis, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, son causadas por la forma infecciosa de láminas β (PrP^{Sc}) de una proteína de la célula hospedadora (PrP^{C}).

Proteínas globulares

3

I. VISIÓN GENERAL

En el capítulo anterior se han descrito los tipos de estructuras secundaria y terciaria que constituyen los ladrillos y la argamasa de la arquitectura de las proteínas. Si se dispone de estos elementos estructurales fundamentales en diferentes combinaciones, pueden construirse proteínas de gran diversidad que son capaces de realizar varias funciones especializadas. En este capítulo se examina la relación que existe entre la estructura y la función de las hemoproteínas globulares, de gran importancia desde el punto de vista clínico. Las proteínas estructurales fibrosas se comentan en el capítulo 4.

II. HEMOPROTEÍNAS GLOBULARES

Las hemoproteínas son un grupo de proteínas especializadas que contienen un grupo hemo como grupo prostético estrechamente unido (v. información sobre los grupos prostéticos en pág. 55). El papel del grupo hemo viene dictado por el ambiente creado por la estructura tridimensional de la proteína. Por ejemplo, el grupo hemo de un citocromo funciona como un portador de electrones que es alternativamente oxidado y reducido (v. pág. 76). Por el contrario, el grupo hemo de la enzima *catalasa* forma parte del sitio activo de la enzima que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno (v. pág. 148). En la hemoglobina y la mioglobina, las dos hemoproteínas más abundantes en el ser humano, el grupo hemo sirve para unir reversiblemente el oxígeno.

A. Estructura del grupo hemo

El grupo hemo es un complejo de protoporfirina IX y hierro ferroso (Fe^{2+}) (fig. 3-1). El hierro se mantiene en el centro de la molécula de hemo mediante enlaces a los cuatro nitrógenos del anillo de porfirina. El Fe^{2+} del hemo puede formar otros dos enlaces, uno a cada lado del anillo de porfirina planar. En la mioglobina y la hemoglobina, una de estas posiciones está coordinada con la cadena lateral de un residuo de histidina de la molécula de globina, mientras que la otra posición está disponible para unir oxígeno (fig. 3-2) (v. información sobre la síntesis y la degradación del grupo hemo en las págs. 278 y 282).

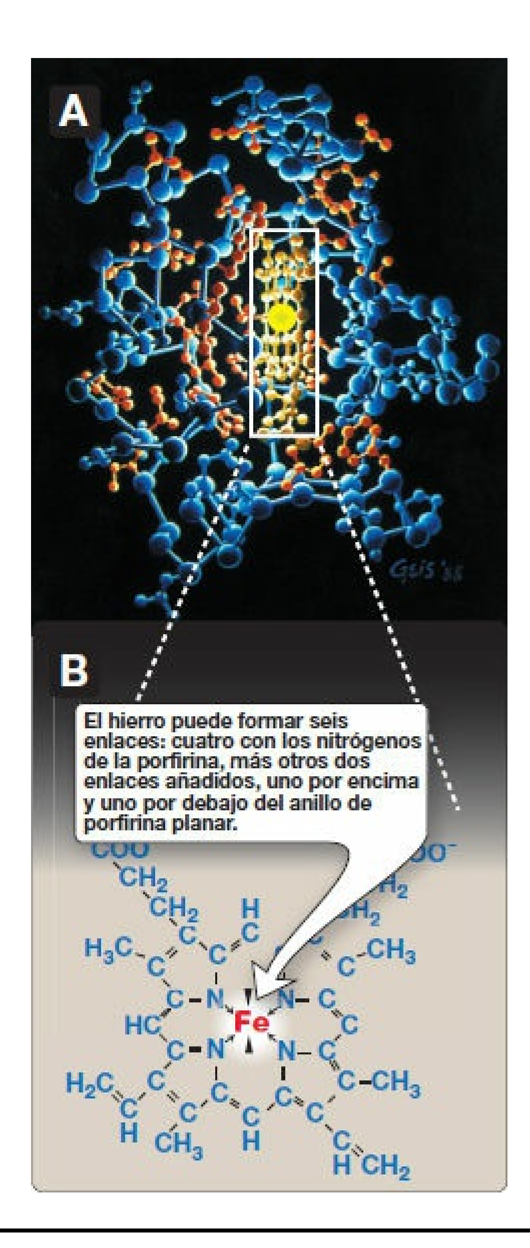


Figura 3-1 A. Hemoproteína (citocromo c). **B.** Estructura del grupo hemo.

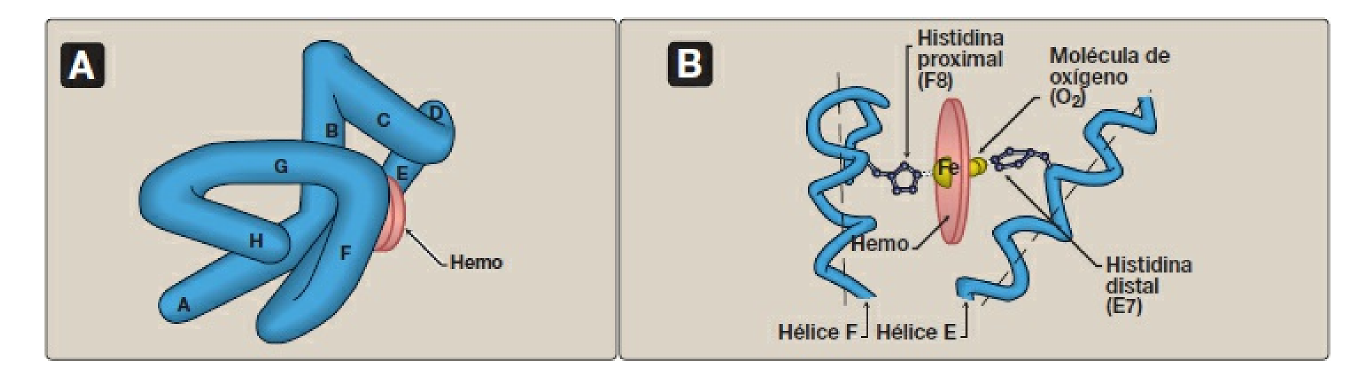


Figura 3-2 A. Modelo de la mioglobina que muestra las hélices A a H. **B.** Diagrama esquemático del sitio de unión al oxígeno de la mioglobina.

B. Estructura y función de la mioglobina

La mioglobina, una hemoproteína presente en el músculo cardíaco y esquelético, funciona a la vez como depósito para el oxígeno y como transportador de oxígeno que aumenta la velocidad de transporte del oxígeno dentro de la célula muscular [Nota: los ratones con genes inactivados para la mioglobina (v. pág. 486) tienen, sorprendentemente, un fenotipo aparentemente normal.] La mioglobina consta de una única cadena polipeptídica que es estructuralmente similar a cada una de las cadenas polipeptídicas de la molécula tetrámera de la hemoglobina. Esta homología hace de la mioglobina un modelo útil para interpretar algunas de las propiedades más complejas de la hemoglobina.

1. **Contenido α-helicoidal:** la mioglobina es una molécula compacta, con aproximadamente el 80 % de su cadena polipeptídica plegada en ocho tramos de hélice α. Estas regiones α-helicoidales, marcadas de A a H en la figura 3-2 A, terminan por la presencia de prolina, cuyo anillo de cinco miembros no puede acomodarse en una hélice α (v. pág. 16), o bien por la de giros β y bucles estabilizados por puentes de hidrógeno y enlaces iónicos (v. pág. 17). [Nota: los enlaces iónicos también se denominan interacciones electrostáticas o puentes salinos.]

2. **Localización de los residuos de aminoácidos polares y no polares:** el interior de la molécula de mioglobina está compuesto casi por completo de aminoácidos no polares. Están estrechamente amontonados formando una estructura estabilizada por interacciones hidrófobas entre esos residuos agrupados (v. pág. 19). Por el contrario, los aminoácidos polares están localizados casi en exclusiva en la superficie, donde pueden formar puentes de hidrógeno, ya sea entre sí o con el agua.

3. **Unión del grupo hemo:** el grupo hemo de la molécula de mioglobina se asienta en una hendidura de la molécula que está recubierta con aminoácidos no polares. Excepciones notables son dos residuos de histidina (fig. 3-2 B). Uno, la histidina proximal (F8), se une directamente al hierro del grupo hemo. El segundo, o histidina distal (E7), no interacciona directamente con el grupo hemo, pero ayuda a estabilizar la unión del oxígeno al hierro ferroso. La fracción proteica, o globina, de la mioglobina crea así un microambiente especial para el hemo que permite la unión reversible de una molécula de oxígeno (oxigenación). La pérdida simultánea de electrones por el ion ferroso (oxidación a la forma férrica) se produce sólo en raras ocasiones.

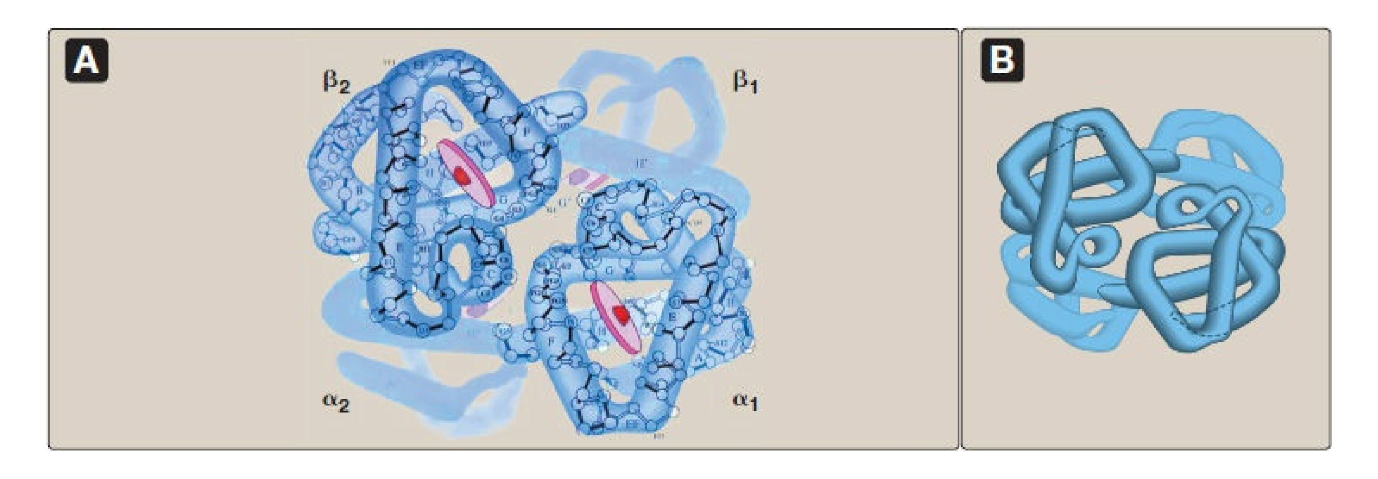


Figura 3-3 A. Estructura de la hemoglobina que muestra el esqueleto polipeptídico. **B.** Esquema simplificado que muestra las hélices.

C. Estructura y función de la hemoglobina

La hemoglobina se encuentra exclusivamente en los eritrocitos, donde su función principal es transportar oxígeno (O_2) desde los pulmones a los capilares de los tejidos. La hemoglobina A, la hemoglobina principal de los adultos, está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (dos cadenas α y dos cadenas β) que se mantienen juntas mediante interacciones no covalentes (fig. 3-3). Cada cadena (subunidad) tiene tramos de estructura α-helicoidal y una cavidad de unión al grupo hemo hidrófoba similar a lo descrito para la mioglobina. Sin embargo, la molécula tetrámera de hemoglobina es más compleja desde el punto de vista estructural y funcional que la mioglobina. Por ejemplo, la hemoglobina puede transportar H^+ y CO_2 desde los tejidos a los pulmones, y puede llevar 4 moléculas de O_2 desde los pulmones a las células del organismo. Además, las propiedades de unión al oxígeno de la hemoglobina están reguladas por interacción con efectores alostéricos (v. pág. 29).

> La obtención de O_2 de la atmósfera exclusivamente por difusión limita en gran medida el tamaño de los organismos. Los sistemas circulatorios permiten superar esta limitación, pero también se necesitan moléculas de transporte como la hemoglobina porque el O_2 es sólo ligeramente soluble en disoluciones acuosas como la sangre.

1. **Estructura cuaternaria de la hemoglobina:** el tetrámero hemoglobina puede imaginarse como un compuesto de dos dímeros idénticos $(\alpha\beta)_1$ y $(\alpha\beta)_2$. Las dos cadenas polipeptídicas del interior de cada dímero se mantienen estrechamente unidas, principalmente mediante interacciones hidrófobas (fig. 3-4). [Nota: en este caso, los residuos de aminoácidos hidrófobos están localizados no sólo en el interior de la molécula, sino también en una región sobre la superficie de cada subunidad.

Interacciones hidrófobas intercatenarias múltiples forman fuertes asociaciones entre las subunidades α y las subunidades β en los dímeros.] Al contrario, los dos dímeros se mantienen unidos principalmente por enlaces polares. Las interacciones más débiles entre los dímeros les permiten moverse el uno con respecto al otro. Este movimiento hace que los dos dímeros ocupen diferentes posiciones relativas en la desoxihemoglobina y en la oxihemoglobina (v. fig. 3-4). [Nota: la unión del O_2 al hierro hemo empuja el hierro al plano del grupo hemo. Dado que el hierro está unido a la histidina proximal (F8), se produce un movimiento de las cadenas globina que altera la superficie de contacto entre los dímeros αβ.

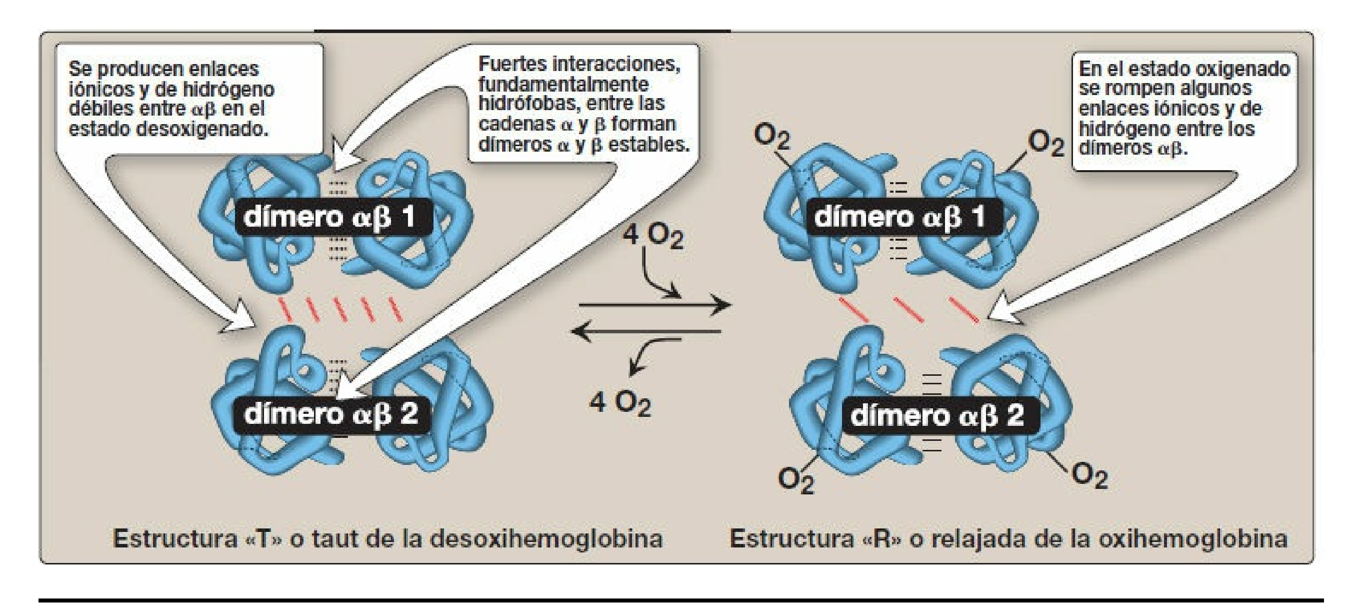


Figura 3-4 Diagrama esquemático que muestra los cambios estructurales consecutivos a la oxigenación y desoxigenación de la hemoglobina.

a. Forma T: la forma desoxi de la hemoglobina es la denominada forma «T» o taut (tensa). En la forma T, los dos dímeros αβ interaccionan a través de una red de enlaces iónicos y puentes de hidrógeno que restringen el movimiento de las cadenas polipeptídicas. La conformación T es la forma de la hemoglobina de baja afinidad por el oxígeno.

b. Forma R: la unión de O_2 a la hemoglobina produce la escisión de algunos enlaces polares entre los dímeros αβ, lo que permite el movimiento. Esto induce una estructura denominada forma «R», o relajada, (v. fig. 3-4). La conformación R es la forma de la hemoglobina de gran afinidad por el oxígeno.

D. Unión del oxígeno a la mioglobina y la hemoglobina

La mioglobina puede unir sólo una molécula de O_2, porque contiene sólo un grupo hemo. Por el contrario, la hemoglobina puede unir 4 moléculas de O_2, una en cada una de sus 4 grupos hemo. El grado de saturación (Y) de estos sitios de unión al oxígeno en todas las moléculas de mioglobina o de hemoglobina puede variar entre el

0 % (todos los sitios están vacíos) y el 100 % (todos los sitios están llenos) tal como se muestra en la figura 3-5. [Nota: la oximetría de pulso es un método indirecto y no invasivo para determinar la saturación de O_2 de la sangre arterial basado en diferencias en la absorción de luz por parte de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina.]

1. **Curva de disociación del oxígeno:** una representación de Y medido a diferentes presiones parciales de oxígeno (pO_2) se denomina curva de disociación del oxígeno. [Nota: la pO_2 también puede representarse como PO_2.] Las curvas de la mioglobina y de la hemoglobina muestran diferencias importantes (v. fig. 3-5). Esta gráfica ilustra que, a todos los valores de pO_2, la mioglobina tiene una afinidad por el oxígeno más elevada que la hemoglobina. La pO_2 necesaria para conseguir la saturación de la mitad de los sitios de unión (P_{50}) es aproximadamente de 1 mm Hg para la mioglobina y de 26 mm Hg para la hemoglobina. Cuanto mayor es la afinidad por el oxígeno, es decir, cuanto más estrechamente esté unido el oxígeno, menor será la $P_{50.}$

   a. **Mioglobina:** la curva de disociación del oxígeno para la mioglobina tiene una forma hiperbólica (v. fig. 3-5). Esto refleja el hecho de que la mioglobina une de manera reversible una sola molécula de oxígeno. Por tanto, la mioglobina oxigenada (MbO_2) y la desoxigenada (Mb) existen en un equilibrio simple:

   $$Mb + O_2 \rightleftarrows MbO_2$$

   El equilibrio se desvía a la derecha o a la izquierda a medida que se añade o se retira oxígeno del sistema. [Nota: la mioglobina está diseñada para unir el oxígeno liberado por la hemoglobina a la pO_2 baja encontrada en el músculo. A su vez, la mioglobina libera oxígeno en el interior de la célula muscular en respuesta a la demanda de oxígeno.]

   b. **Hemoglobina:** la curva de disociación de oxígeno para la hemoglobina tiene forma sigmoidea (v. fig. 3-5), lo que indica que las subunidades cooperan en la unión del oxígeno. La unión cooperativa del oxígeno por las cuatro subunidades de hemoglobina significa que la unión de una molécula de oxígeno a un grupo hemo aumenta la afinidad por el oxígeno del resto de grupos hemo del mismo tetrámero de hemoglobina (fig. 3-6). Este efecto se conoce como interacción hemo-hemo (v. más adelante). Aunque es más difícil la unión de la primera molécula de oxígeno a la hemoglobina, la unión posterior del oxígeno se produce con gran afinidad, como muestra la curva ascendente empinada en la región próxima a 20-30 mm Hg (v. fig. 3-5).

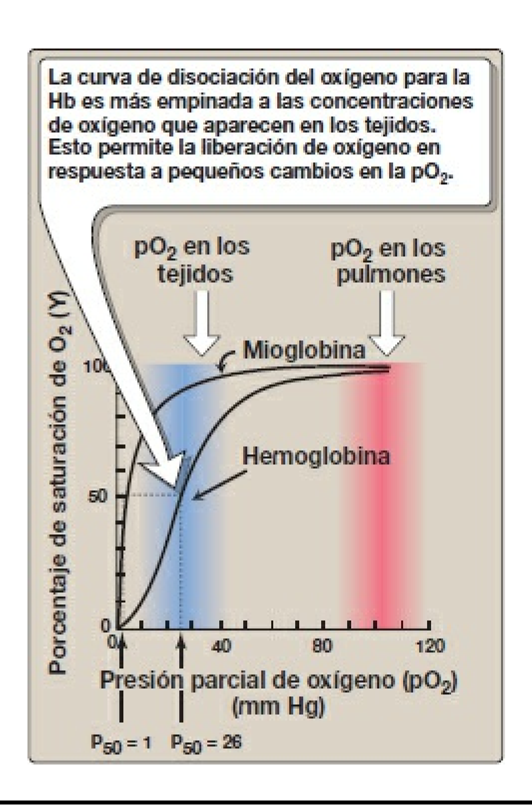


Figura 3-5 Curva de disociación del oxígeno para la mioglobina y la hemoglobina (Hb).

E. Efectos alostéricos

La capacidad de la hemoglobina para unir oxígeno de manera reversible se ve afectada por la pO_2 (a través de las interacciones hemo-hemo como se ha descrito antes), el pH del ambiente, la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) y la disponibilidad de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3 BPG). Estos compuestos se denominan en conjunto efectores alostéricos («otro sitio»), porque su interacción en un sitio de la molécula de hemoglobina afecta a la unión del oxígeno a los grupos hemo en otros lugares de la molécula. [Nota: la unión del oxígeno a la mioglobina monomérica no se ve influida por efectores alostéricos.]

1. **Interacciones hemo-hemo:** la curva sigmoidea de disociación del oxígeno refleja cambios estructurales específicos que se inician en un grupo hemo y se transmiten a otros grupos hemo del tetrámero de hemoglobina. El efecto neto es que la afinidad de la hemoglobina por la unión del último oxígeno es aproximadamente 300 veces mayor que su afinidad por la unión del primer oxígeno.

   a. **Carga y descarga del oxígeno:** la unión cooperativa del oxígeno permite a la hemoglobina liberar más oxígeno a los tejidos en respuesta a cambios relativamente pequeños en la pO_2. Esto puede verse en la figura 3-5, en la que se indica la pO_2 en los alvéolos pulmonares y los capilares de los tejidos. Por ejemplo, en el pulmón, la concentración de oxígeno es elevada, y la hemoglobina prácticamente se satura (o «carga») de oxígeno. Por el contrario, en los tejidos periféricos, la oxihemoglobina libera (o «descarga») gran parte de su oxígeno para

ser utilizado en el metabolismo oxidativo de los tejidos (fig. 3-7).

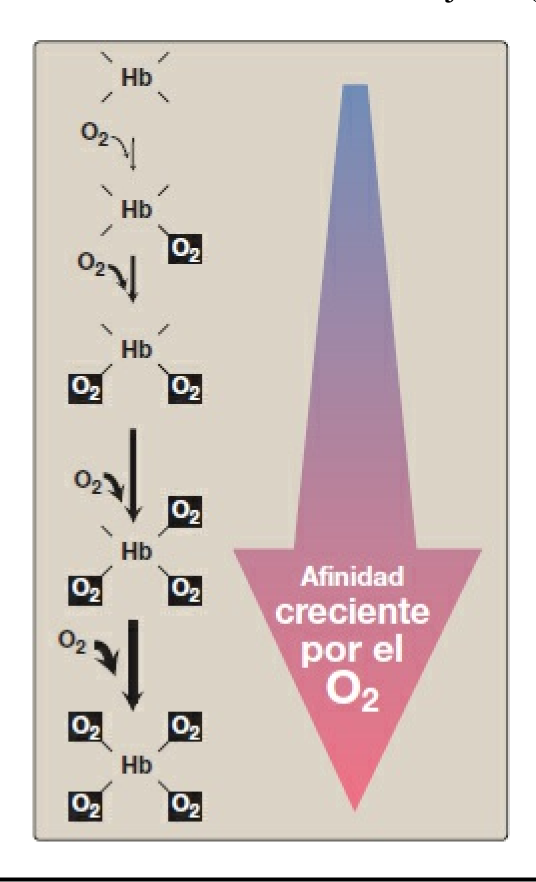


Figura 3-6 La hemoglobina (Hb) une moléculas sucesivas de oxígeno con afinidad creciente.

b. Importancia de la curva sigmoidea de disociación del oxígeno: la empinada pendiente de la curva de disociación del oxígeno a lo largo del intervalo de concentraciones de oxígeno que se produce entre los pulmones y los tejidos permite que la hemoglobina transporte y libere oxígeno con eficacia desde lugares de elevada pO_2 hasta los de baja pO_2. Una molécula con una curva de disociación hiperbólica del oxígeno, como la mioglobina, podría no alcanzar el mismo grado de liberación de oxígeno dentro de este intervalo de presiones parciales del oxígeno. En cambio, tendría una afinidad máxima por el oxígeno en todo este intervalo de presiones de oxígeno y, por consiguiente, no liberaría oxígeno a los tejidos.

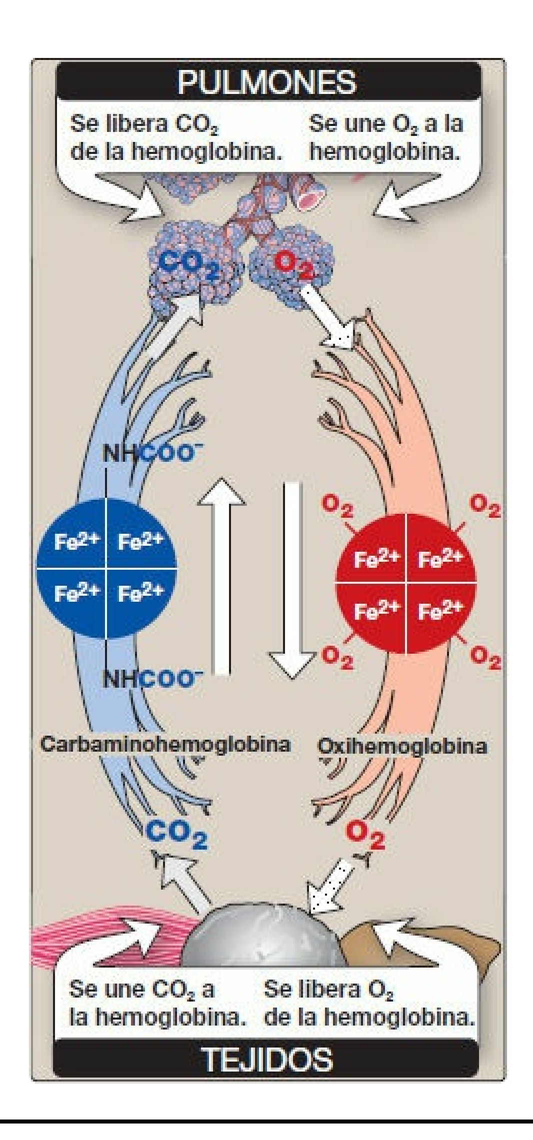


Figura 3-7 Transporte del oxígeno y del dióxido de carbono por la hemoglobina. Fe, hierro.

2. Efecto Bohr: la liberación del oxígeno de la hemoglobina se intensifica cuando se reduce el pH o cuando la hemoglobina está en presencia de una mayor pCO_2. Ambas cosas provocan una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, por consiguiente, una desviación a la derecha en la curva de disociación del oxígeno (fig. 3-8) y, por tanto, estabilizan la forma T (desoxi). Este cambio en la unión del oxígeno se denomina efecto Bohr. A la inversa, la elevación del pH o la reducción de la concentración de CO_2 provoca una mayor afinidad por el oxígeno, una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno, y la estabilización de la forma R (oxi).

a. Fuente de los protones que reducen el pH: la concentración de H^+ y de CO_2 en los capilares de los tejidos metabólicamente activos es superior a la observada en los capilares alveolares de los pulmones, donde el CO_2 se libera en el aire espirado. En los tejidos, la *anhidrasa carbónica* convierte el CO_2 en ácido carbónico:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$$

que espontáneamente pierde un protón y se convierte en bicarbonato (el principal amortiguador sanguíneo):

$$H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$$

El H^+ producido por este par de reacciones contribuye a la reducción del pH. Este gradiente diferencial de pH (los pulmones tienen un valor de pH superior y los tejidos un pH inferior) favorece la descarga de oxígeno en los tejidos periféricos y la carga de oxígeno en el pulmón. Por tanto, la afinidad de la molécula de hemoglobina por el oxígeno responde a pequeños cambios de pH entre los pulmones y los tejidos consumidores de oxígeno, haciendo de la hemoglobina un transportador más eficaz del oxígeno.

b. Mecanismo del efecto Bohr: el efecto Bohr refleja el hecho de que la forma desoxi de la hemoglobina tiene una mayor afinidad por los protones que la oxihemoglobina. Este efecto lo causan grupos ionizables, como las cadenas laterales de histidina específicas con valores de pK_a más elevados en la desoxihemoglobina que en la oxihemoglobina. Por consiguiente, un aumento en la concentración de protones (que provoca una disminución del pH) hace que estos grupos se protonen (se carguen) y sean capaces de formar enlaces iónicos (puentes salinos). Estos enlaces estabilizan preferentemente la forma desoxi de la hemoglobina y producen una disminución de su afinidad por el oxígeno. [Nota: así pues, la hemoglobina es un amortiguador sanguíneo importante.]

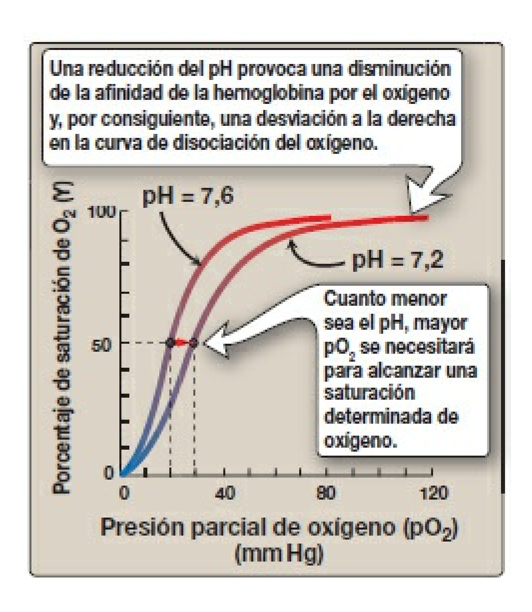


Figura 3-8 Efecto del pH sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los protones son efectores alostéricos de la hemoglobina.

El efecto Bohr puede representarse esquemáticamente como sigue:

$$HbO_2 + H^+ \rightleftarrows HbH + O_2$$

oxihemoglobina — desoxihemoglobina

donde un aumento de los protones (o una reducción de la pO_2) desvía el equilibrio a la derecha (favoreciendo la desoxihemoglobina), mientras que un aumento de la pO_2 (o una disminución de los protones) desvía el equilibrio a la izquierda.

3. **Efecto del 2,3-bisfosfoglicerato sobre la afinidad por el oxígeno:** el 2,3-BPG es un regulador importante de la unión del oxígeno a la hemoglobina. Es el fosfato orgánico más abundante en los eritrocitos, donde su concentración es aproximadamente igual a la de la hemoglobina. El 2,3-BPG se sintetiza a partir de un intermediario de la vía glucolítica (fig. 3-9; v. síntesis del 2,3-BPG en la glucólisis en la pág. 101).

   a. **Unión del 2,3-BPG a la desoxihemoglobina:** el 2,3-BPG disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O_2 uniéndose a la desoxihemoglobina, pero no a la oxihemoglobina. Esta unión preferente estabiliza la conformación T de la desoxihemoglobina. El efecto de la unión del 2,3-BPG puede representarse de manera esquemática como:

$$HbO_2 + 2,3\text{-BPG} \rightleftarrows Hb\text{–}2,3\text{-BPG} + O_2$$

oxihemoglobina — desoxihemoglobina

   b. **Sitio de unión del 2,3-BPG:** una molécula de 2,3-BPG se une a una cavidad, formada por las dos cadenas de globina β, en el centro del tetrámero de desoxihemoglobina (fig. 3-10). Esta cavidad contiene diversos aminoácidos cargados positivamente que forman enlaces iónicos con los grupos fosfato cargados negativamente del 2,3-BPG. [Nota: la sustitución de uno de estos aminoácidos puede dar como resultado variantes de la hemoglobina con una afinidad por el oxígeno anormalmente elevada que puede compensarse aumentando la producción de eritrocitos (eritrocitosis).] Con la oxigenación de la hemoglobina se expulsa 2,3-BPG.

   c. **Desviación de la curva de disociación del oxígeno:** la hemoglobina de la cual se ha retirado el 2,3-BPG tiene una elevada afinidad por el oxígeno. Sin embargo, como se observa en los eritrocitos, la presencia de 2,3-BPG reduce de manera significativa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, desviando la curva de disociación del oxígeno hacia la derecha (fig. 3-11). Esta reducción de la afinidad capacita a la hemoglobina para liberar con eficacia el oxígeno a las presiones parciales encontradas en los tejidos.

   d. **Respuesta de los niveles de 2,3-BPG a la hipoxia o la anemia crónicas:** la concentración de 2,3-BPG en los eritrocitos aumenta en respuesta a la hipoxia crónica, como la observada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC), por ejemplo el enfisema, o a altitudes elevadas, donde la hemoglobina circulante puede tener dificultad para recibir oxígeno suficiente. En la anemia crónica, en la cual se dispone de un número de eritrocitos menor de lo normal para suministrar las necesidades de oxígeno del organismo, también hay niveles elevados de 2,3-BPG. Niveles elevados de 2,3-BPG reducen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, permitiendo una mayor descarga de oxígeno en los capilares de los tejidos (v. fig. 3-11).

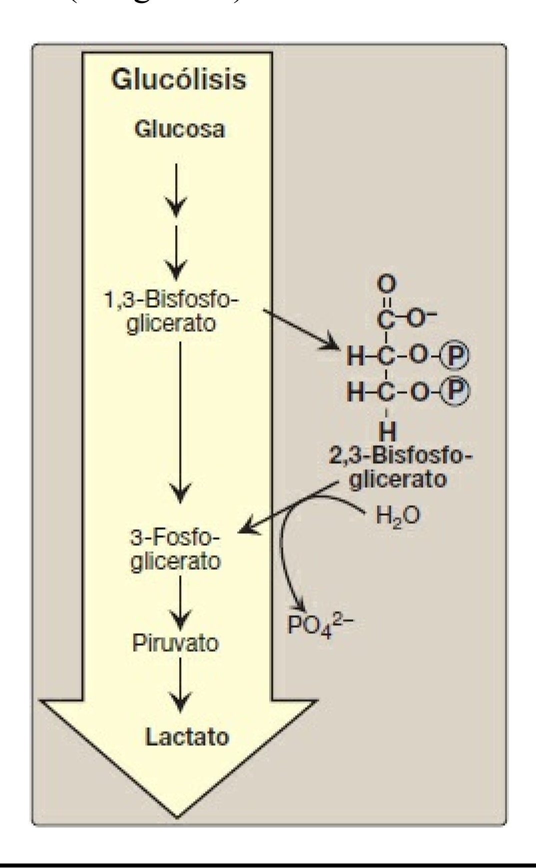


Figura 3-9 Síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato. [Nota: Ⓟ es un grupo fosforilo, PO_3^{2-}.] En fuentes antiguas, el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) a veces se nombra 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

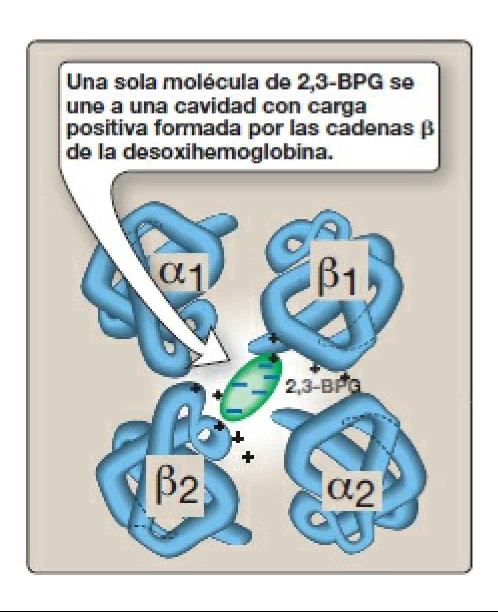


Figura 3-10 Unión del 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) por la desoxihemoglobina.

e. Papel del 2,3-BPG en la sangre transfundida: el 2,3-BPG es esencial para la función normal de transporte de oxígeno de la hemoglobina. Sin embargo, el almacenamiento de sangre en los medios disponibles en la actualidad induce una disminución del 2,3-BPG. La sangre almacenada muestra una afinidad anómalamente elevada por el oxígeno y no descarga su oxígeno unido de manera adecuada en los tejidos. Una hemoglobina carente de 2,3-BPG actúa, por tanto, como una trampa para el oxígeno, más que como un sistema de transporte de oxígeno. Los eritrocitos transfundidos pueden restaurar sus suministros agotados de 2,3-BPG en 6 h a 24 h. No obstante, los pacientes muy enfermos pueden verse afectados si son transfundidos con grandes cantidades de esta sangre «despojada» de 2,3-BPG. [Nota: el tiempo máximo de almacenamiento para los eritrocitos se ha duplicado (de 21 a 42 días, con una mediana de 15 días) por medio de cambios en la concentración de H^+, fosfato y azúcares hexosa, y de la adición de adenina (v. pág. 291). Aunque a la larga el contenido de 2,3-BPG no aumentó enormemente con estos cambios, la producción de trifosfato de adenosina sí lo hizo y mejoró la supervivencia de los eritrocitos.]

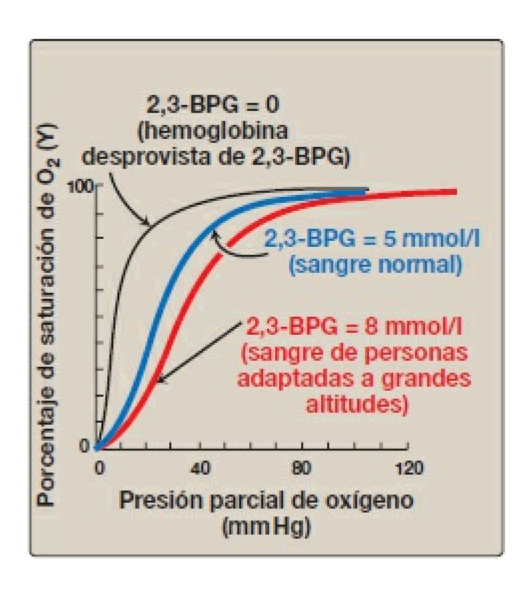


Figura 3-11 Efecto alostérico del 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

4. **Unión del CO_2:** la mayor parte del CO_2 producido en el metabolismo es hidratado y transportado como ion bicarbonato (v. pág. 9). Sin embargo, algo del CO_2 es transportado como carbamato unido a los grupos α-amino N-terminales de la hemoglobina (formando carbaminohemoglobina, tal como se muestra en la figura 3-7), que puede representarse esquemáticamente como sigue:

$$Hb-NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb-NH-COO^- + H^+$$

La unión del CO_2 estabiliza la forma T o desoxi de la hemoglobina y provoca una disminución de su afinidad por el oxígeno (v. pág. 28) además de un corrimiento a la derecha en la curva de disociación de oxígeno. En los pulmones, el CO_2 se disocia de la hemoglobina y es liberado en la respiración.

5. **Unión del CO:** el monóxido de carbono (CO) se une estrechamente (pero de modo reversible) al hierro de la hemoglobina, formando carboxihemoglobina. Cuando el CO se une a uno o más de los cuatro sitios hemo, la hemoglobina se desvía a la conformación R, haciendo que el resto de sitios hemo se unan al oxígeno con gran afinidad. Esto desvía la curva de disociación del oxígeno a la izquierda y cambia la forma sigmoidea normal hacia una hipérbola. Como consecuencia, la hemoglobina afectada es incapaz de liberar oxígeno a los tejidos (fig. 3-12). [Nota: la afinidad de la hemoglobina por el CO es 220 veces mayor que por el oxígeno. Por consiguiente, incluso concentraciones diminutas de CO en el ambiente pueden producir concentraciones tóxicas de carboxihemoglobina en la sangre. Por ejemplo, se encuentran niveles aumentados de CO en la sangre de los fumadores. La toxicidad del CO parece ser consecuencia de una combinación de hipoxia tisular y daño celular directo mediado por el CO.] El envenenamiento con CO se trata con oxígeno al 100 % a alta presión (oxigenoterapia hiperbá-rica), que facilita la disociación del

CO de la hemoglobina. [Nota: el CO inhibe el complejo IV de la cadena de transporte de electrones (v. pág. 76).] Además de O_2, CO_2 y CO, la hemoglobina transporta óxido nítrico (NO) gaseoso, un potente vasodilatador (v. pág. 151). Éste puede ser captado (rescatado) o liberado de los eritrocitos, lo cual modula su disponibilidad e influye en el diámetro de los vasos sanguíneos.

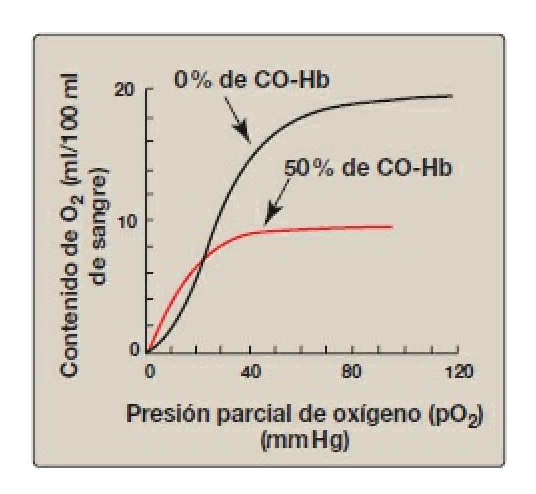


Figura 3-12 Efecto del monóxido de carbono (CO) sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. CO-Hb, carboxihemoglobina (monoxihemoglobina de carbono).

F. Hemoglobinas menores

Es importante recordar que la hemoglobina A humana (HbA) es sólo uno de los componentes de una familia de proteínas relacionadas desde el punto de vista funcional y estructural, las hemoglobinas (fig. 3-13). Cada una de estas proteínas transportadoras de oxígeno es un tetrámero, compuesto por dos polipéptidos globina α (o tipo α) y dos polipéptidos globina β (o tipo β). Ciertas hemoglobinas, como la hemoglobina fetal (HbF), se sintetizan normalmente sólo durante el desarrollo fetal, mientras que otras como la HbA_2 se sintetizan en el adulto, aunque en menores concentraciones en comparación con la HbA. La HbA también puede modificarse mediante la adición covalente de una hexosa (v. pág. 34)

Forma	Composición de cadenas	Fracción de hemoglobina total
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90 %
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2 %
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	2-5 %
HbA_{1c}	$\alpha_2\beta_2$-glucosa	3-9 %

Figura 3-13 Hemoglobinas humanas adultas normales. [Nota: las cadenas α en estas hemoglobinas son idénticas.] Hb, hemoglobina.

1. **Hemoglobina fetal:** la HbF es un tetrámero que consiste en dos cadenas α idénticas a las encontradas en la HbA, más dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$; v. fig. 3-13). Las cadenas γ son miembros de la familia génica de las globinas β (v. pág. 35).

   a. **Síntesis de la HbF durante el desarrollo:** en el primer mes siguiente a la concepción, el saco vitelino embrionario sintetiza hemoglobinas embrionarias como la Hb Gower 1, compuesta por dos cadenas tipo zeta (ζ) y dos cadenas tipo épsilon (ε) ($\zeta_2\varepsilon_2$). En la quinta semana de la gestación, el sitio de síntesis de globina cambia, primero al hígado y luego a la médula ósea, y el principal producto es HbF. La HbF es la principal hemoglobina encontrada en el feto y en el neonato; representa aproximadamente el 60 % de la hemoglobina total en los eritrocitos durante los últimos meses de la vida fetal (fig. 3-14). La síntesis de HbA se inicia en la médula ósea en torno al octavo mes de embarazo y va sustituyendo gradualmente a la HbF. (En la fig. 3-14 se muestra la producción relativa de cada tipo de cadena de hemoglobina durante la vida fetal y la vida posnatal.) [Nota: la HbF representa menos de 1 % de la hemoglobina en la mayoría de los adultos, y se concentra en eritrocitos conocidos como células F.]

   b. **Unión del 2,3-BPG a la HbF:** en condiciones fisiológicas, la HbF tiene mayor afinidad por el oxígeno que la HbA, como consecuencia de que la HbF se une sólo débilmente al 2,3-BPG. [Nota: las cadenas de globina γ de la HbF carecen de algunos de los aminoácidos con carga positiva que son responsables de la unión del 2,3-BPG a las cadenas de globina β.] Dado que el 2,3-BPG sirve para reducir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, la interacción más débil entre el 2,3-BPG y la HbF provoca una mayor afinidad de la HbF por el oxígeno en comparación con la HbA. Por el contrario, si la HbA y la HbF están «despojadas» de su 2,3-BPG, tienen una afinidad similar por el oxígeno. La mayor afinidad de la HbF por el oxígeno facilita la transferencia de éste desde la circulación materna hasta los eritrocitos del feto a través de la placenta.

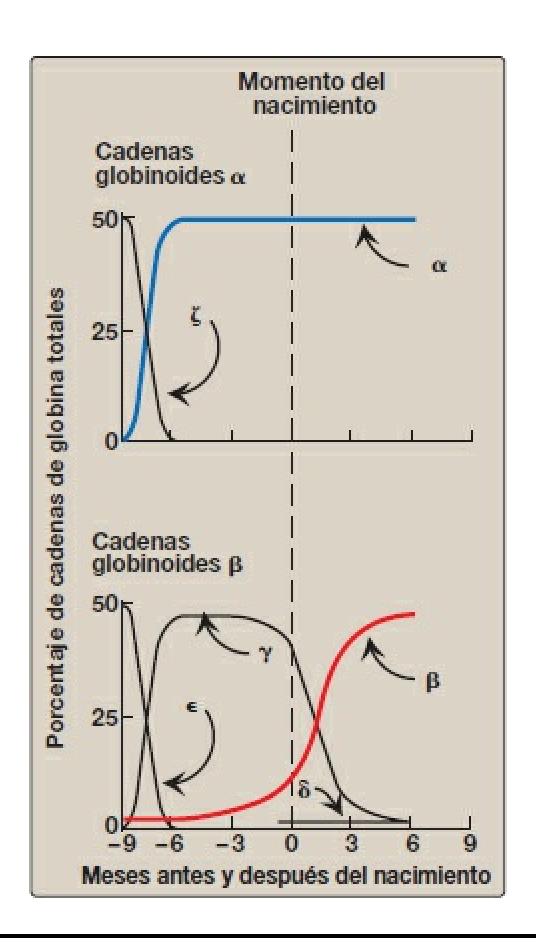


Figura 3-14 Cambios en la hemoglobina durante el desarrollo.

2. **Hemoglobina A_2:** la HbA_2 es un componente menor de la hemoglobina adulta normal, que aparece por primera vez poco antes del nacimiento y, en última instancia, constituye alrededor del 2 % de la hemoglobina total. Está compuesta por dos cadenas de globina α y dos cadenas de globina δ ($\alpha_2\delta_2$; v. fig. 3-13).

3. **Hemoglobina A_{1c}:** en condiciones fisiológicas, la HbA es glucosilada de manera lenta y no enzimática; la extensión de la glucosilación depende de la concentración plasmática de una hexosa concreta. La forma más abundante de la hemoglobina glucosilada es la HbA_{1c}. Tiene residuos de glucosa unidos predominantemente a los grupos NH_2 de las valinas N-terminales de las cadenas de globina β (fig. 3-15). Se encuentran cantidades mayores de HbA_{1c} en los eritrocitos de los pacientes con diabetes mellitus, porque su HbA tiene contacto con concentraciones más elevadas de glucosa durante los 120 días de vida de esas células. (V. el uso de HbA_{1c} en la evaluación de los niveles medios de glucosa en sangre en personas con diabetes en la pág. 340.)

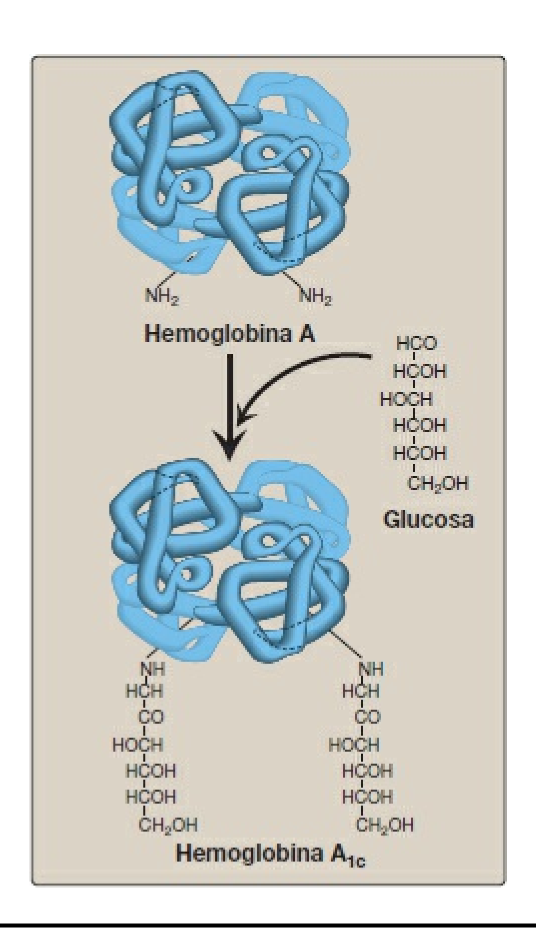


Figura 3-15 Adición no enzimática de glucosa a la hemoglobina. Para referirse a la adición no enzimática de un azúcar a una proteína se habla de glicación o glucosilación no enzimática.

III. ORGANIZACIÓN DE LOS GENES DE LAS GLOBINAS

Para entender las enfermedades que se derivan de las alteraciones genéticas de la estructura o síntesis de las hemoglobinas, es necesario comprender cómo están organizados estructuralmente en familias génicas los genes de las hemoglobinas, que dirigen la síntesis de las diferentes cadenas de globina, así como su expresión.

A. Familia génica α

Los genes que codifican para las subunidades de globina α y globina β de las cadenas de hemoglobina se encuentran en dos agrupamientos (o familias) génicos localizados en dos cromosomas diferentes (fig. 3-16). El agrupamiento de genes α del cromosoma 16 contiene dos genes para las cadenas de globina α. Contiene también el gen ζ que se expresa en las primeras etapas del desarrollo como componente parecido a la globina α de la hemoglobina embrionaria. [Nota: las familias de genes de globina también contienen genes globinoides que no se expresan; es decir, su información genética no se utiliza para producir cadenas de globinas. Se denominan seudogenes.]

B. Familia génica β

Un gen único para la cadena de globina β está localizado en el cromosoma 11 (v. fig.

booksmedicos.org

3-16). Existen otros cuatro genes parecidos a la globina β: el gen ε (que, como el gen ζ, se expresa en las primeras etapas del desarrollo embrionario), dos genes γ (G_γ y A_γ, que se expresan en la HbF) y el gen δ, que codifica para la cadena de globina encontrada en la hemoglobina menor del adulto HbA_2.

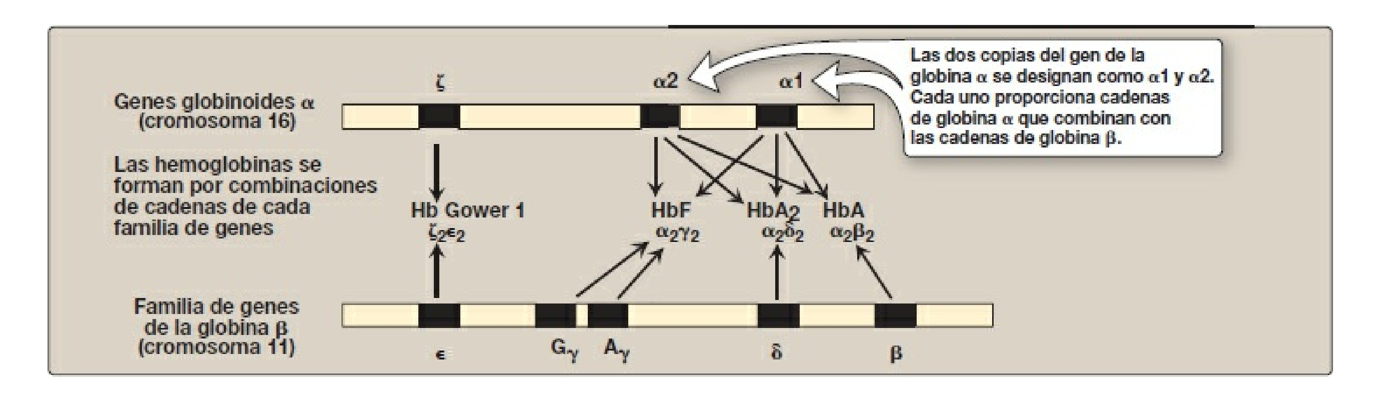


Figura 3-16 Organización de las familias de genes de las globinas. Hb, hemoglobina.

C. Etapas en la síntesis de las cadenas de globinas

La expresión de un gen de globina empieza en el núcleo de los precursores eritrocitarios, donde se transcribe la secuencia de ADN codificante. El ARN producido mediante transcripción es en realidad un precursor del ARN mensajero (ARNm) que se utiliza como plantilla para la síntesis de una globina. Antes de que pueda utilizarse para esta función, deben eliminarse de la secuencia precursora de ARNm dos tramos no codificantes de ARN (intrones) y los tres fragmentos restantes (exones) deben unirse de manera lineal. El ARNm maduro resultante entra en el citosol, donde su información genética es traducida, y así produce una cadena de globina. (En la figura 3-17 se resume este proceso. La expresión génica se describe de forma más detallada en la página 395 de la Sección VI.)

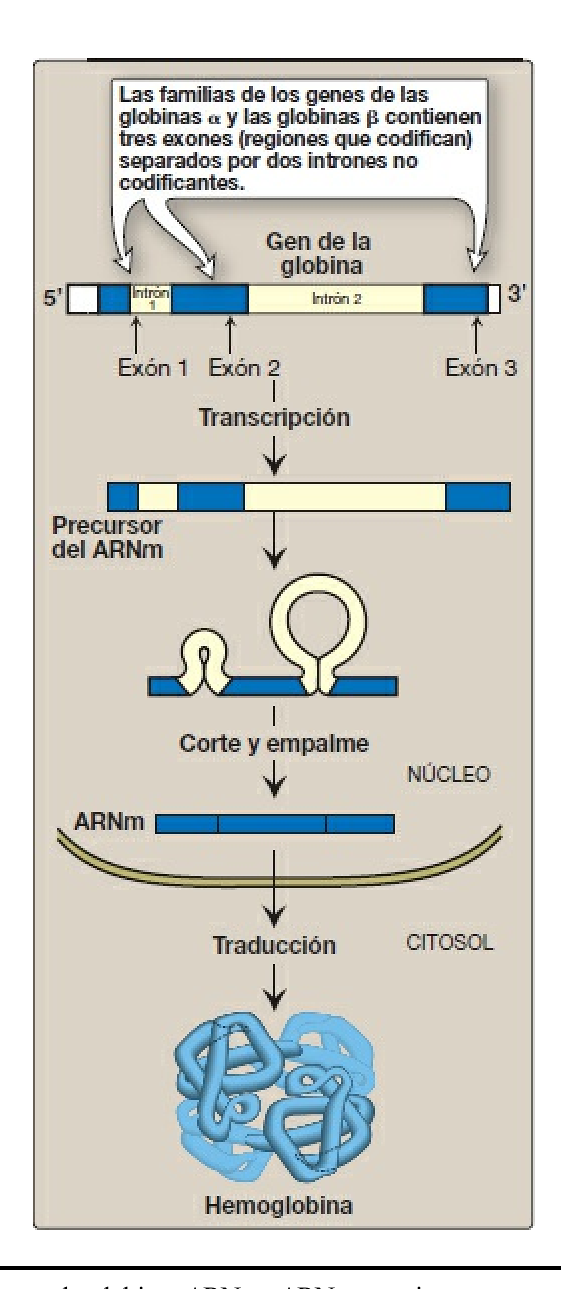


Figura 3-17 Síntesis de las cadenas de globina. ARNm, ARN mensajero.

IV. HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías se definen como un grupo de trastornos genéticos causados por la producción de una molécula de hemoglobina anómala desde el punto de vista estructural, por la síntesis de cantidades insuficientes de hemoglobina normal o, rara vez, por ambas cosas. La drepanocitosis (anemia drepanocítica [HbS]), la enfermedad por hemoglobina C (HbC), la enfermedad por hemoglobina SC (HbS + HbC = HbSC) y las talasemias son hemoglobinopatías representativas que pueden tener consecuencias clínicas graves. Las tres primeras patologías son consecuencia de la producción de una hemoglobina con una secuencia aminoacídica alterada (hemoglobinopatía cualitativa), mientras que las talasemias están causadas por una disminución de la producción de la hemoglobina

normal (hemoglobinopatía cuantitativa).

A. Anemia drepanocítica (enfermedad por hemoglobina S)

La anemia drepanocítica, la más común de las eritrocitemias, es un trastorno genético de la sangre causado por la sustitución de un solo nucleótido (mutación puntual, v. pág. 433) en el gen de la globina β. Es el trastorno sanguíneo heredado más frecuente en Estados Unidos, que afecta a 50 000 estadounidenses. Aparece fundamentalmente en la población afroamericana, afectando a uno de cada 500 recién nacidos afroamericanos en Estados Unidos. La anemia drepanocítica es un trastorno autosómico recesivo. Aparece en personas que han heredado dos genes mutados (uno de cada progenitor) que codifican para la síntesis de las cadenas β de las moléculas de globina. [Nota: la cadena de globina β mutante se designa como β^S, y la hemoglobina resultante, la $\alpha_2\beta^S{}_2$, se conoce como HbS.] Un lactante no empieza a mostrar síntomas de la enfermedad hasta que se ha sustituido suficiente HbF por HbS, momento en el que empieza a manifestarse la enfermedad (v. más adelante). La anemia drepanocítica se caracteriza por episodios de dolor («crisis»), anemia hemolítica crónica con hiperbilirrubinemia (v. pág. 284), y aumento de la sensibilidad a las infecciones que duran toda la vida, que normalmente se inician en la lactancia. [Nota: la vida de un eritrocito en la enfermedad drepanocítica es inferior a 20 días, en comparación con los 120 días de los eritrocitos normales; de ahí, la anemia.] Otros síntomas son el síndrome torácico agudo, el ictus, la disfunción esplénica y renal y los cambios óseos debidos a hiperplasia medular. Los heterocigotos, que representan uno de cada 12 afroamericanos, tienen un gen normal y un gen drepanocítico. Los eritrocitos de los heterocigotos contienen tanto HbS como HbA. Estas personas tienen el rasgo drepanocítico, no suelen mostrar síntomas clínicos (aunque podrían en condiciones de extremo esfuerzo físico con deshidratación) y tienen una duración de la vida normal.

1. **Sustitución de aminoácidos en las cadenas β de HbS:** una molécula de HbS contiene dos cadenas normales de globina α y dos cadenas de globina β mutantes (β^S), en las cuales el glutamato de la posición seis se ha sustituido por una valina (fig. 3-18). Por consiguiente, durante la electroforesis a pH alcalino, la HbS migra más lentamente hacia el ánodo (electrodo positivo) que la HbA (fig. 3-19). Esta alteración de la movilidad de la HbS es consecuencia de la ausencia de los residuos cargados negativamente de glutamato en las dos cadenas β, lo que hace que la HbS sea menos negativa que la HbA. [Nota: la electroforesis de la hemoglobina obtenida de eritrocitos lisados se utiliza de manera sistemática para el diagnóstico del rasgo drepanocítico y de la anemia drepanocítica. También se utiliza el análisis de ADN (v. pág. 472).]

2. **Anemia drepanocítica y anoxia tisular:** la sustitución del glutamato cargado por una valina no polar forma una protrusión en la cadena β que encaja en un sitio complementario de la cadena β de otra molécula de hemoglobina en la célula (fig. 3-

20). A una tensión baja de oxígeno, la desoxihemoglobina S se polimeriza en el interior de los eritrocitos, donde forma una red de polímeros fibrosos insolubles que producen distorsión y rigidez en la célula, que da lugar a eritrocitos de forma alterada y rígidos. Estas células de forma falciforme suelen bloquear el flujo sanguíneo en los capilares estrechos y esta interrupción del suministro de oxígeno provoca una anoxia localizada (privación de oxígeno) en el tejido, que causa dolor y finalmente la muerte (infarto) de las células próximas al bloqueo. La anoxia también causa un incremento de la HbS desoxigenada. [Nota: el diámetro medio de los eritrocitos es de 7,5 µm, mientras que el de la microvasculatura es de 3 µm a 4 µm. Comparado con los eritrocitos normales, los drepanocitos tienen reducida la capacidad de deformarse y una mayor tendencia a adherirse a las paredes de los vasos y, por tanto, tienen dificultades para desplazarse a través de vasos pequeños, lo que es causa de oclusión microvascular.]

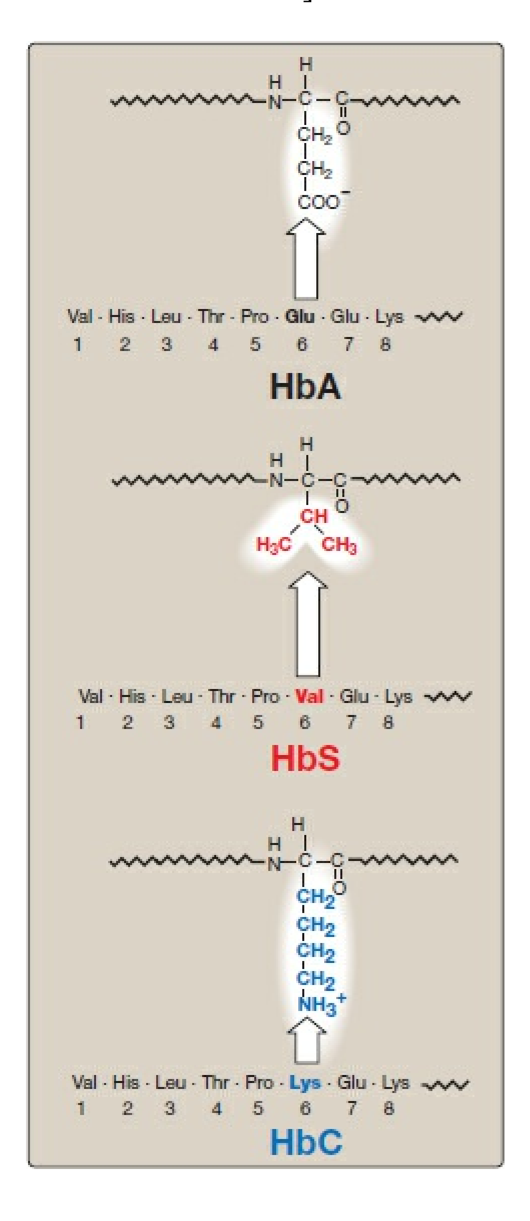


Figura 3-18 Sustituciones de aminoácidos en la hemoglobina S (HbS) y la hemoglobina C (HbC).

3. **Variables que aumentan la anemia drepanocítica:** cualquier variable que aumente la proporción de HbS en estado desoxi (es decir, que reduzca la afinidad de la HbS por el O_2) potencia la extensión de la anemia drepanocítica y, por consiguiente, la gravedad de la enfermedad. Estas variables incluyen una menor pO_2, un aumento de la pCO_2, un menor pH, deshidratación y una mayor concentración de 2,3-BPG en los eritrocitos.

4. **Tratamiento:** consiste en una hidratación adecuada, analgésicos, antibioticoterapia agresiva si se presenta una infección, y transfusiones en pacientes con riesgo elevado de oclusión mortal de los vasos sanguíneos. Las transfusiones intermitentes con concentrados de eritrocitos reducen el riesgo de ictus, pero deben sopesarse los beneficios frente a las complicaciones de la transfusión, entre las que se cuentan una sobrecarga de hierro (hemosiderosis), infecciones sanguíneas y complicaciones inmunitarias. La hidroxiurea (hidroxicarbamida), un antitumoral, es terapéuticamente útil porque aumenta los niveles circulantes de HbF, que reducen los eritrocitos falciformes. Esto induce una disminución de la frecuencia de crisis dolorosas y reduce la mortalidad. [Nota: la morbilidad y mortalidad asociadas a anemia drepanocítica han llevado a su inclusión en las pruebas de detección sistemática en recién nacidos para permitir el inicio inmediato del tratamiento antibiótico profiláctico tras el nacimiento de un bebé afectado.]

5. **Posibles ventajas selectivas del estado heterocigoto:** la elevada frecuencia de la mutación β^s entre los afroamericanos, a pesar de sus efectos nocivos en el estado homocigoto, sugiere la existencia de una ventaja selectiva para las personas heterocigotas. Por ejemplo, los heterocigotos para el gen falciforme son menos sensibles al paludismo grave, causado por el parásito *Plasmodium falciparum*. Este organismo pasa una parte obligatoria de su ciclo vital en los eritrocitos. Según una teoría, dado que estas células en las personas heterocigotas para la HbS, igual que en las homocigotas, tienen una vida más corta, el parásito no puede completar la etapa intracelular de su desarrollo. Este hecho puede proporcionar una ventaja selectiva para las personas heterocigotas que viven en regiones donde el paludismo es una causa principal de muerte. En la figura 3-21 se ilustra que en África la distribución geográfica de la anemia drepanocítica es similar a la del paludismo.

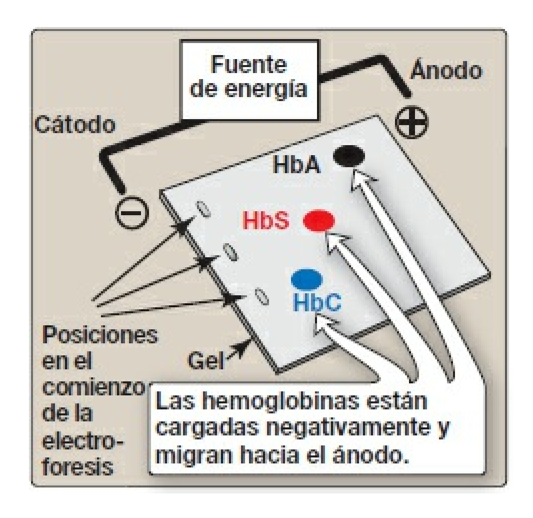


Figura 3-19 Diagrama de hemoglobinas (HbA, HbS y HbC) después de la electroforesis.

B. Enfermedad causada por hemoglobina C

Como la HbS, la HbC es una variante de la hemoglobina en la que se sustituye un solo aminoácido en la posición sexta de la cadena de globina β (v. fig. 3-18). Sin embargo, en la HbC, es una lisina la que sustituye al glutamato (en comparación con la valina que la sustituye en la HbS). [Nota: esta sustitución hace que la HbC se mueva más despacio hacia el ánodo que la HbA o la HbS (v. fig. 3-19).] Los escasos pacientes homocigotos para la HbC en general tienen una anemia hemolítica crónica, relativamente suave. Estos pacientes no tienen crisis de infarto celulares y no precisan un tratamiento específico.

C. Enfermedad causada por hemoglobina SC

La enfermedad causada por HbSC es otra drepanocitosis eritrocítica. En esta enfermedad, algunas cadenas de globina β tienen la mutación falciforme, mientras que otras cadenas de globina β llevan la mutación propia de la enfermedad por HbC. [Nota: los pacientes con enfermedad causada por la HbSC son heterocigotos dobles. Se denominan heterocigotos compuestos porque ambos genes de la globina β son anómalos, aunque distintos entre sí.] La concentración de hemoglobina tiende a ser mayor en la enfermedad causada por HbSC que en la anemia drepanocítica y puede incluso hallarse en el extremo inferior del intervalo normal. El curso clínico de los adultos con anemia por HbSC difiere del correspondiente a la anemia drepanocítica en que síntomas como las crisis de dolor son menos frecuentes y graves; sin embargo, existe considerable variabilidad clínica.

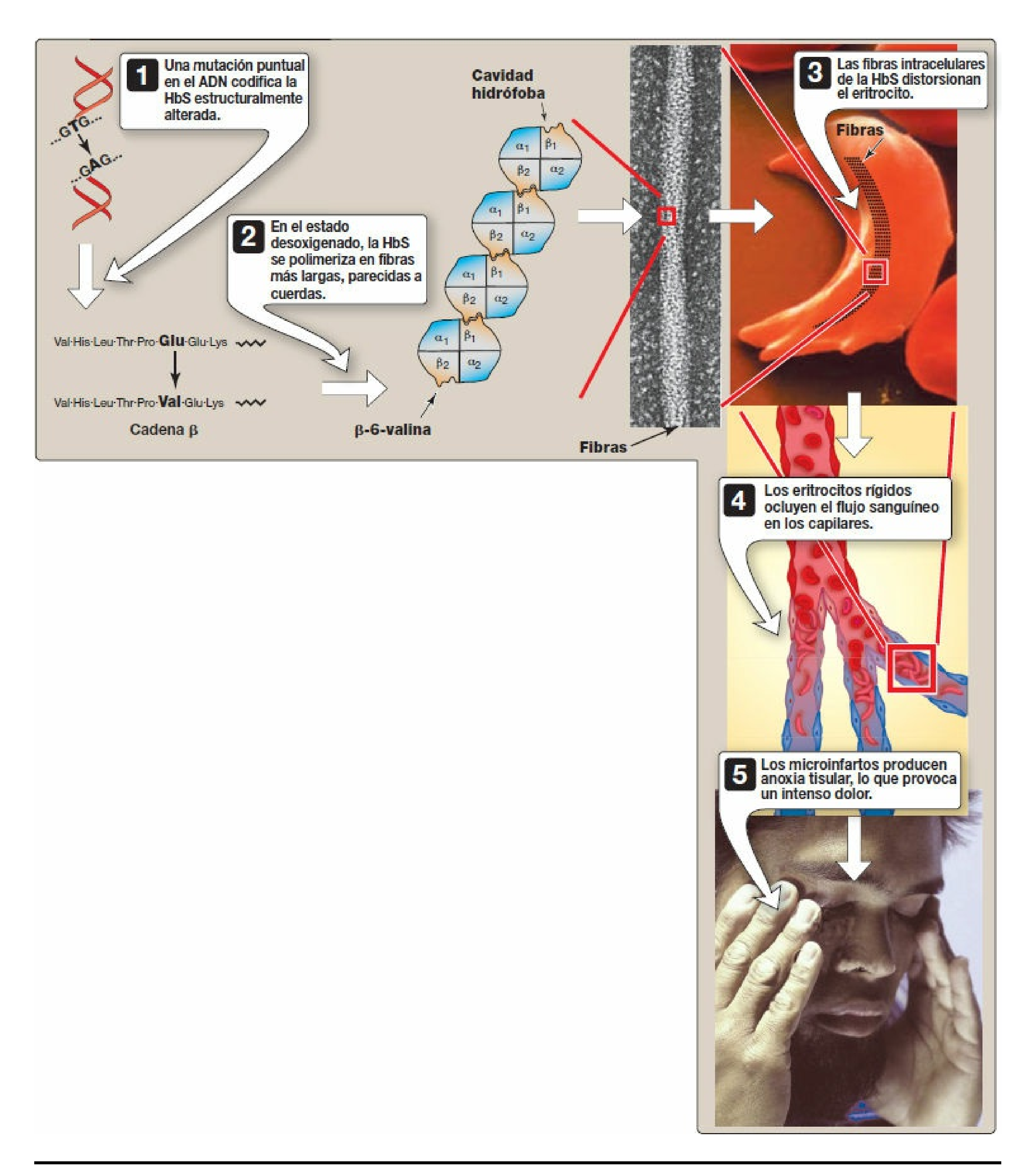


Figura 3-20 Fenómenos moleculares y celulares que provocan la crisis drepanocítica. HbS, hemoglobina S.

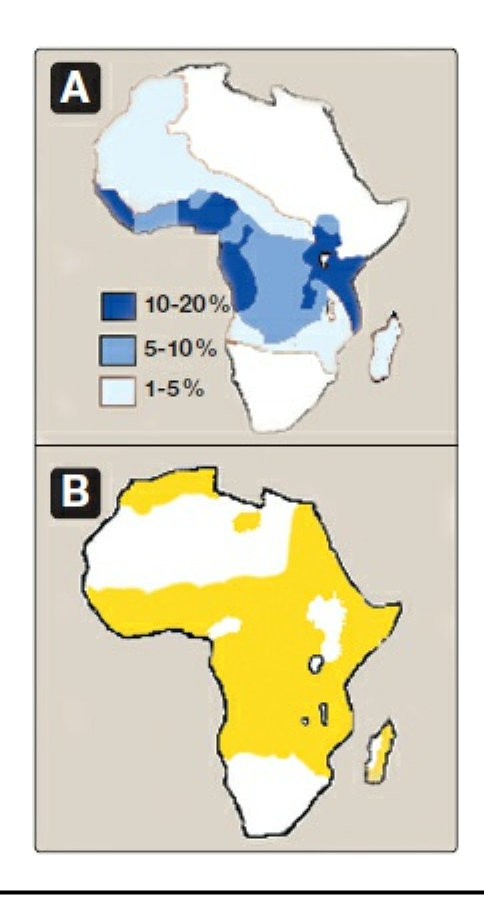


Figura 3-21 A. Distribución de la drepanocitosis en África expresada como porcentaje de la población con enfermedad. **B.** Distribución del paludismo en África.

D. Metahemoglobinemias

La oxidación del hierro hemo de la hemoglobina al estado férrico (Fe^{3+}) forma la metahemoglobina, que no puede unir O_2. Esta oxidación puede estar causada por la acción de ciertos fármacos, como los nitratos, o por productos endógenos, como una especie reactiva de oxígeno (v. pág. 148). La oxidación también puede ser consecuencia de defectos heredados, por ejemplo, ciertas mutaciones en la cadena de globina α o β promueven la formación de metahemoglobina (HbM). Además, una carencia de la *NADH-citocromo* b_5 *reductasa* (también llamada *NADH-metahemoglobina reductasa*), la enzima responsable de la conversión de la metahemoglobina (Fe^{3+}) en hemoglobina (Fe^{2+}), induce la acumulación de HbM. [Nota: los eritrocitos de los recién nacidos tienen aproximadamente la mitad de la capacidad de los eritrocitos adultos para reducir la HbM. Por consiguiente, son particularmente sensibles a los efectos de los compuestos que producen HbM.] Las metahemoglobinemias se caracterizan por «cianosis chocolate» (una coloración azul pardusca de la piel y las membranas mucosas y sangre de color chocolate), como consecuencia de la presencia de HbM de color oscuro. Los síntomas están relacionados con el grado de hipoxia tisular y abarcan la ansiedad, las cefaleas y la disnea. En casos raros, pueden producirse el coma y la muerte. El tratamiento

consiste en azul de metileno, que se oxida a medida que se reduce el Fe^{3+}.

E. Talasemias

Las talasemias son enfermedades hemolíticas hereditarias en las cuales se produce un desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina. Como grupo, son los trastornos de un solo gen más frecuentes en seres humanos. Normalmente la síntesis de las cadenas de globina α y β están coordinadas, de modo que cada cadena de globina α tiene una pareja de globina β. Esto lleva a la formación de $\alpha_2\beta_2$ (HbA). En las talasemias, la síntesis de una de las cadenas de globina, la α o la β, es defectuosa. Diferentes de mutaciones puede provocar una talasemia, entre ellas las deleciones de genes enteros o las sustituciones o deleciones de uno a muchos nucleótidos en el ADN. [Nota: cada talasemia puede clasificarse como un trastorno en el cual no se producen cadenas de globina (talasemia α^o o β^o) o uno en el cual se sintetizan algunas cadenas, pero a un nivel reducido (talasemia α^+ o β^+).]

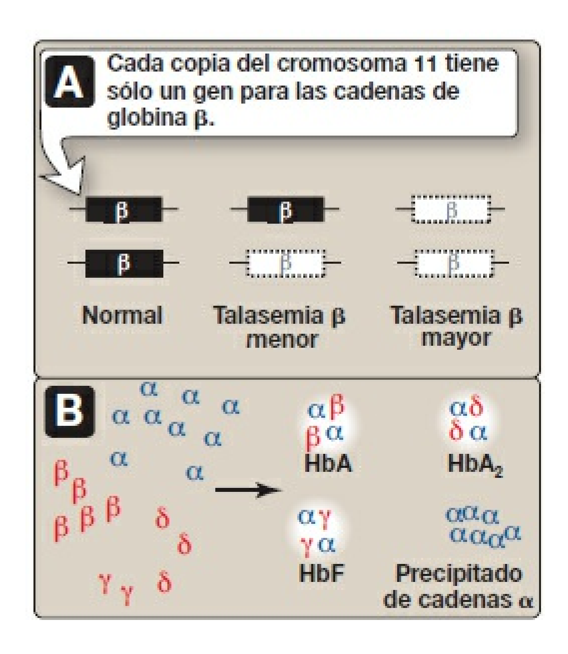


Figura 3-22 A. Mutaciones del gen de la globinα en las talasemias β. **B.** Tetrámeros de hemoglobina (Hb) formados en las talasemias β.

1. **Talasemias β:** en estos trastornos está reducida o ausente la síntesis de cadenas de globina β, normalmente como consecuencia de mutaciones puntuales que afectan a la producción de ARNm funcional. Sin embargo, la síntesis de cadenas de globina α es normal. El exceso de cadenas de globina α no puede formar tetrámeros estables y precipitan, provocando la muerte prematura de las células inicialmente destinadas a convertirse en eritrocitos maduros. También se produce un aumento de $\alpha_2\delta_2$ (HbA_2) y $\alpha_2\gamma_2$ (HbF). Sólo hay dos copias del gen de la globina β en cada célula (una en cada cromosoma 11). Por consiguiente, las personas con defectos en el gen de la globina β tienen el rasgo de la talasemia β (talasemia β menor) si tienen sólo un gen

defectuoso de la globina β, o bien tienen talasemia β mayor (anemia de Cooley) si son defectuosos los dos genes (fig. 3-22). Como el gen de la globina β no se expresa hasta una etapa tardía de la gestación fetal, las manifestaciones físicas de las talasemias β aparecen sólo algunos meses después del nacimiento. Las personas con talasemia β menor sintetizan algunas cadenas β y normalmente no necesitan un tratamiento específico. Sin embargo, los lactantes nacidos con talasemia β mayor son aparentemente sanos al nacer, pero se vuelven gravemente anémicos durante el primer o segundo año de vida a causa de la eritropoyesis ineficaz. También se observan cambios esqueléticos como resultado de la hematopoyesis extramedular. Estos pacientes necesitan transfusiones sanguíneas regulares. [Nota: aunque este tratamiento salva la vida, el efecto acumulado de las transfusiones es la sobrecarga de hierro (un síndrome conocido como hemosiderosis). El tratamiento a base de quelación del hierro ha mejorado la morbimortalidad.] La única opción curativa disponible es el trasplante de células madre hematopoyéticas.

2. **Talasemias α:** en estos trastornos la síntesis de las cadenas de globina α está reducida o ausente normalmente como consecuencia de mutaciones delecionales. Como el genoma de cada persona contiene cuatro copias del gen de la globina α (dos en cada cromosoma 16), hay varios niveles de deficiencias de cadena de globina α (fig. 3-23). Si uno de los cuatro genes es defectuoso, se dice que la persona es portadora silenciosa de talasemia α, porque no aparecen manifestaciones físicas de la enfermedad. Si son defectuosos dos genes de globina α, se dice que la persona tiene un rasgo de talasemia α. Si hay tres genes defectuosos de globina α, la persona tiene la enfermedad de la hemoglobina H (β_4), una anemia hemolítica de gravedad diversa. Si los cuatro genes de globina α son defectuosos, el resultado es la enfermedad de la hemoglobina de Bart (γ_4) con hidropesía y muerte fetales, porque las cadenas de globina α son necesarias para la síntesis de HbF.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La **hemoglobina A (HbA),** la principal hemoglobina (Hb) de los adultos, está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (dos cadenas α y dos cadenas β, $\boldsymbol{\alpha_2\beta_2}$) mantenidas juntas mediante interacciones no covalentes (fig. 3-24). Las subunidades ocupan diferentes posiciones relativas en la desoxihemoglobina y la oxihemoglobina. La **forma desoxi** de la Hb se denomina **conformación «T»** o **taut (tensa).** Tiene una estructura apretada que limita el movimiento de las cadenas polipeptídicas. La forma T es la **forma de baja afinidad por el oxígeno** de la Hb. La unión del O_2 a la Hb causa la rotura de alguno de los enlaces iónicos y de los puentes de hidrógeno y el movimiento de los dímeros. Esto lleva a una estructura denominada **conformación «R»** o **relajada.** La forma R es la **forma con afinidad elevada por el oxígeno** de la Hb. La **curva de disociación del oxígeno** para la Hb tiene forma **sigmoidea** (al contrario que para la **mioglobina,**

que es **hiperbólica**), lo que indica que las subunidades cooperan en la unión del O_2. La **unión cooperativa** del O_2 por las cuatro subunidades de la Hb significa que la unión de una molécula de O_2 a un grupo hemo aumenta la afinidad por el oxígeno del resto de grupos hemo en la misma molécula de Hb. La **capacidad** de la Hb **para unir O_2 de manera reversible** se ve afectada por la **presión parcial de O_2 (pO_2)** (a través de interacciones hemo-hemo), el **pH** del ambiente, la **presión parcial de CO_2 (pCO_2)** y la disponibilidad de **2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG).** Por ejemplo, la liberación de O_2 de la Hb se ve intensificada cuando disminuye el pH o aumenta la pCO_2 **(efecto Bohr),** como ocurre en el **músculo en ejercicio,** y la curva de disociación del oxígeno de la Hb se desvía a la derecha. Para afrontar a largo plazo los efectos de la **hipoxia** o la **anemia crónicas,** aumenta la concentración de **2,3-BPG** en los **eritrocitos.** El **2,3-BPG** se une a la Hb y disminuye su afinidad por el oxígeno y, por consiguiente, también desvía la curva de disociación del oxígeno a la derecha. El **monóxido de carbono (CO)** se une estrechamente (pero de modo reversible) al hierro de la Hb, formando **carboxihemoglobina.** Las **hemoglobinopatías** son trastornos causados por la producción de una molécula de **Hb estructuralmente anómala,** por la síntesis de **cantidades insuficientes** de subunidades de Hb normales o, rara vez, por ambas cosas (fig. 3-25). La **anemia drepanocítica** (enfermedad por hemoglobina S), la enfermedad por **hemoglobina SC,** así como por **hemoglobina C,** y las **talasemias** son hemoglobinopatías representativas que pueden tener consecuencias clínicas graves.

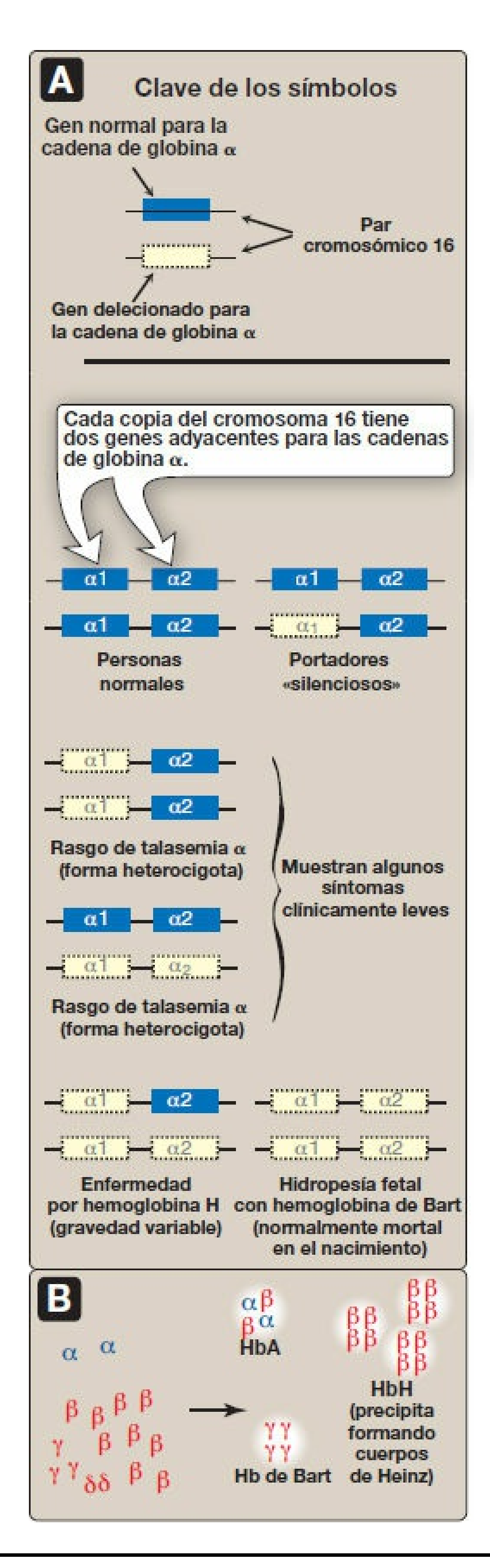


Figura 3-23 A. Deleciones en el gen de la globina α en las talasemias β. **B.** Tetrámeros de hemoglobina (Hb)

formados en las talasemias β.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

3.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a las hemoglobinas es correcta?

A. La HbA es la hemoglobina más abundante en el adulto normal.

B. La sangre fetal tiene una menor afinidad por el oxígeno que la sangre del adulto, porque la HbF tiene una mayor afinidad por el 2,3-bisfosfoglicerato.

C. La composición de cadenas de globina de la HbF es $\alpha_2\delta_2$.

D. La HbA_{1c} difiere de la HbA en la sustitución de un solo aminoácido, determinado genéticamente.

E. La HbA_2 aparece en las primeras etapas de la vida fetal.

> Respuesta correcta = A. La HbA da cuenta de más del 90 % de la hemoglobina en un adulto sano. Si se incluye la HbA_{1c}, el porcentaje aumenta aproximadamente al 97 %. Puesto que el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, la interacción más débil entre el 2,3-BPG y la HbF da como resultado una mayor afinidad por el oxígeno de la HbF con respecto a la HbA. La HbF consta de $\alpha_2\gamma_2$. La HbA_{1c} es una forma glucosilada de HbA, formada no enzimáticamente en los eritrocitos. La HbA_2 es un componente menor de la hemoglobina normal del adulto, que aparece por primera vez poco antes del nacimiento y aumenta a los niveles del adulto (aproximadamente un 2 % de la hemoglobina total) hacia los 6 meses de edad.

3.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la capacidad de la acidosis para precipitar una crisis en la anemia drepanocítica es correcta?

A. La acidosis reduce la solubilidad de la HbS.

B. La acidosis aumenta la afinidad de la hemoglobina por el O_2.

C. La acidosis favorece la conversión de la hemoglobina de la conformación taut a la conformación relajada.

D. La acidosis desvía la curva de disociación del oxígeno a la izquierda.

E. La acidosis reduce la capacidad del 2,3-bisfosfoglicerato para unirse a la hemoglobina.

> Respuesta correcta = A. La HbS es significativamente menos soluble en su forma desoxigenada, en comparación con la oxihemoglobina S. Una disminución del pH (acidosis) hace que la curva de disociación del oxígeno se desvíe a la derecha, lo

que indica una reducción de la afinidad por el oxígeno. Esto favorece la formación de la forma desoxi, o taut, de la hemoglobina y puede precipitar una crisis drepanocítica. Se aumenta la unión del 2,3-bisfosfoglicerato, porque se une sólo a la forma desoxi de las hemoglobinas.

3.3 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la unión del oxígeno por la hemoglobina es correcta?

A. El efecto Bohr provoca una menor afinidad por el oxígeno a valores de pH más elevados.

B. El dióxido de carbono aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno al unirse a los grupos del extremo C de las cadenas polipeptídicas.

C. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno aumenta a medida que lo hace el porcentaje de saturación.

D. El tetrámero de hemoglobina une 4 moléculas de 2,3-bisfosfoglicerato.

E. La oxihemoglobina y la desoxihemoglobina tienen la misma afinidad por los protones.

Respuesta correcta = C. La unión del oxígeno a un grupo hemo aumenta la afinidad por el oxígeno del resto de grupos hemo de la misma molécula. Un aumento del pH produce una mayor afinidad por el oxígeno. El dióxido de carbono disminuye la afinidad por el oxígeno porque reduce el pH; además, la unión de dióxido de carbono a los extremos N estabiliza la forma taut, desoxi. La hemoglobina une una molécula de 2,3-bisfosfoglicerato. La desoxihemoglobina tiene una mayor afinidad por los protones y, por consiguiente, es un ácido más débil.

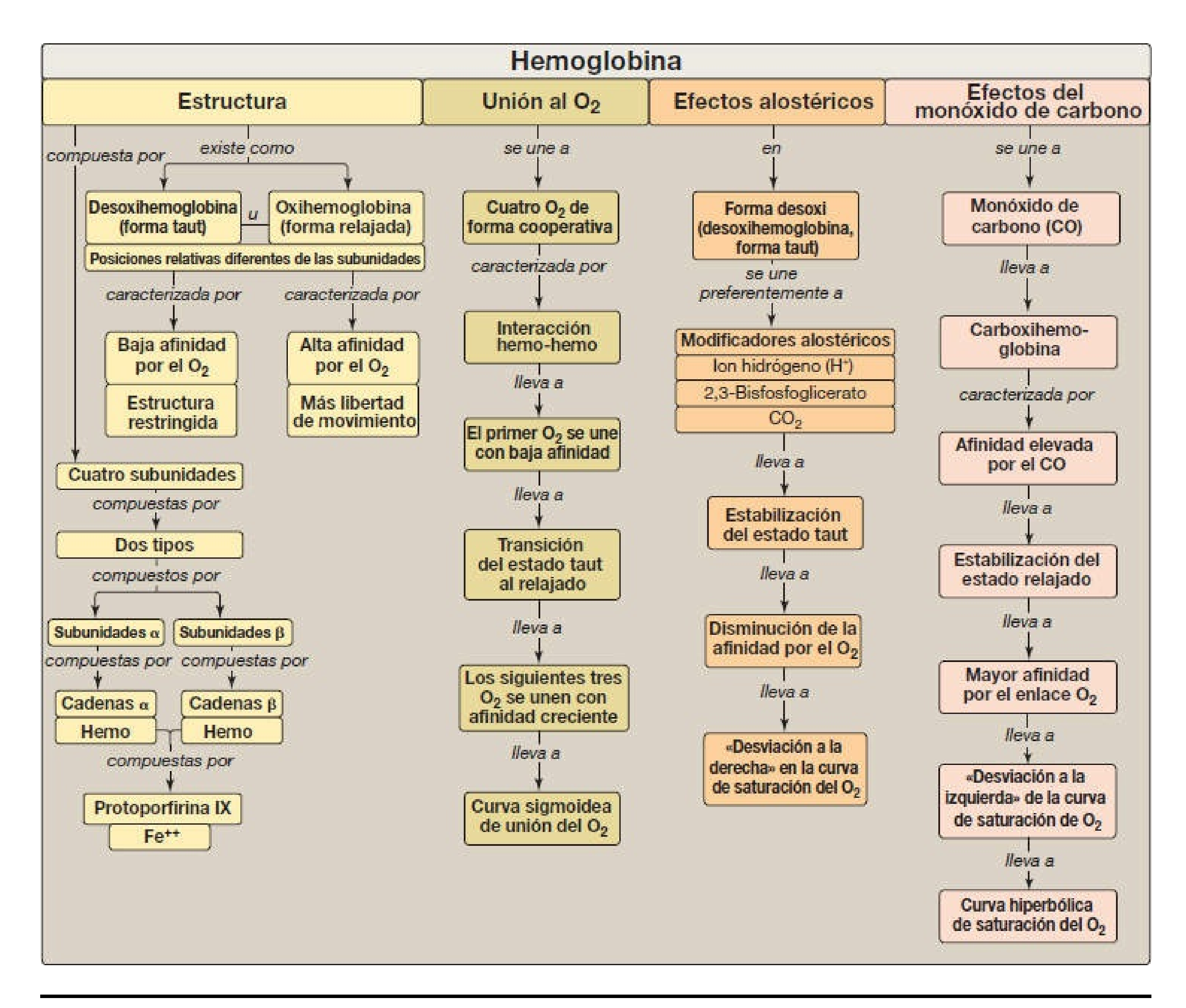


Figura 3-24 Mapa conceptual sobre la estructura y la función de la hemoglobina.

3.4 La β-lisina 82 en la HbA es importante para la unión de 2,3-bisfosfoglicerato. En la Hb Helsinki, este aminoácido es sustituido por metionina. ¿Cuál de los siguientes enunciados debe ser cierto para la Hb Helsinki?

A. Debe estabilizarse en la forma taut en vez de en la relajada.

B. Debe tener mayor afinidad por O_2 y, en consecuencia, suministrar menos O_2 a los tejidos.

C. Su curva de disociación de O_2 debe presentar corrimiento a la derecha respecto a la de HbA.

D. Da por resultado anemia.

Respuesta correcta = B. La sustitución de la lisina por metionina reduce la capacidad de los grupos fosfato con carga negativa del 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) de unirse a las subunidades β de la hemoglobina. Dado que el 2,3-BPG

disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O_2, un decremento del 2,3-BPG debe causar una mayor afinidad por O_2 y un menor suministro de O_2 a los tejidos. La forma relajada es la forma de alta afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. Una mayor afinidad por el O_2 (menor suministro) causa un corrimiento a la izquierda de la curva de disociación de O_2. El menor suministro de O_2 es compensado por una mayor producción de eritrocitos.

3.5 ¿Por qué la enfermedad causada por la hemoglobina C no es una drepanocitosis?

En la HbC, el glutamato polar es sustituido por lisina polar en lugar de por valina no polar como en la HbS.

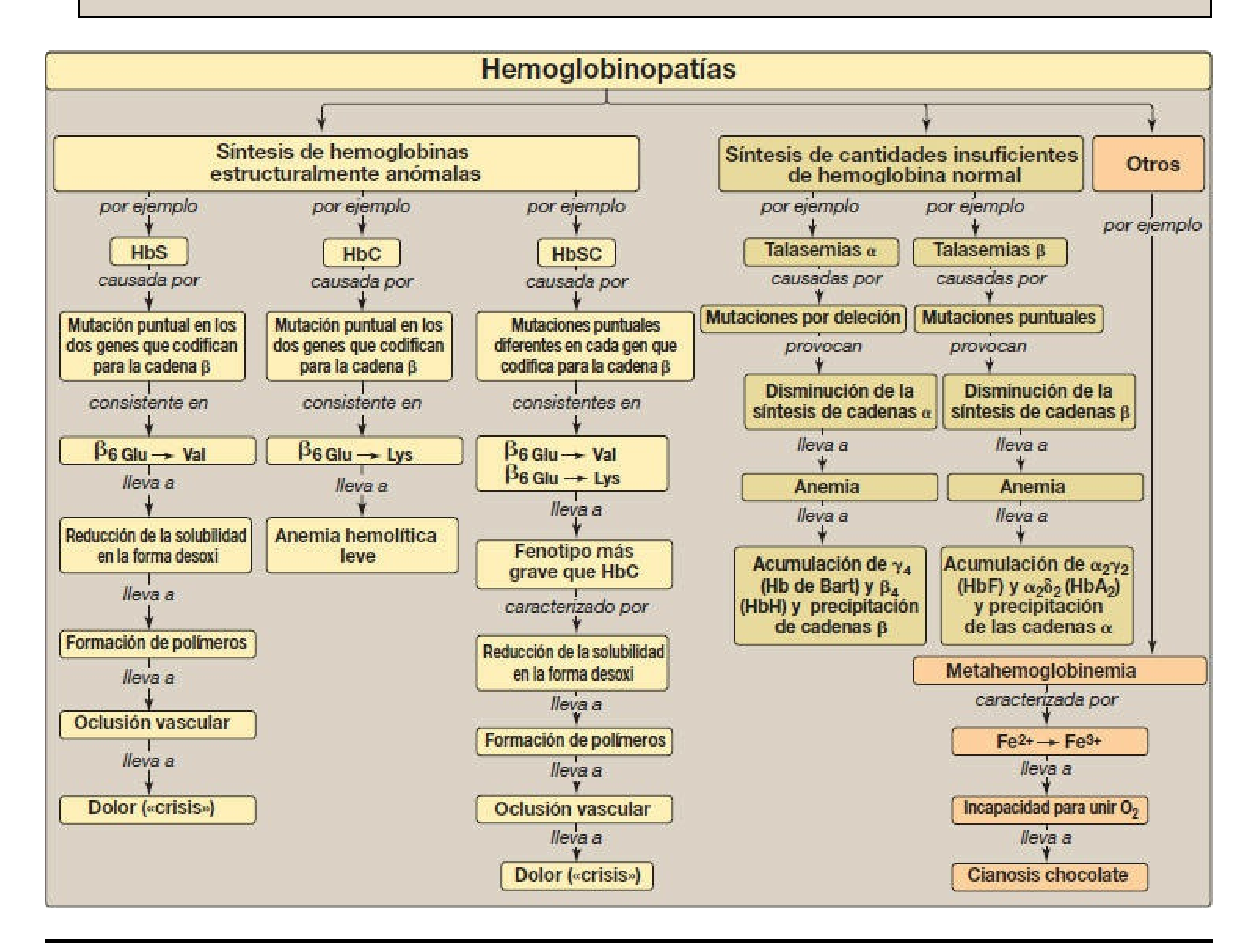


Figura 3-25 Mapa conceptual sobre las hemoglobinopatías. Hb, hemoglobina.

3.6 Un varón de 67 años se presenta en la sala de urgencias con antecedentes de una semana de angina y disnea. Se queja de que su cara y extremidades tienen un «color azul». Sus antecedentes médicos incluyen angina crónica estable tratada con dinitrato

de isosorbida y nitroglicerina. La sangre que se extrajo para su análisis fue de color marrón. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable?

A. Carboxihemoglobinemia.

B. Enfermedad causada por hemoglobina SC.

C. Metahemoglobinemia.

D. Anemia drepanocítica.

E. Talasemia β.

Respuesta correcta = C. La oxidación del componente hemo de la hemoglobina al estado férrico (Fe^{3+}) forma metahemoglobina. Esto puede ser causado por la acción de ciertos fármacos, como los nitratos. Las metahemoglobinemias se caracterizan por cianosis chocolate (coloración parda azulada de la piel y las membranas mucosas, y sangre color chocolate) como resultado de la metahemoglobina de color oscuro. Los síntomas se relacionan con hipoxia tisular e incluyen ansiedad, cefalea y disnea. En casos raros, pueden ocurrir coma y la muerte. [Nota: la benzocaína, una amina aromática utilizada como anestésico tópico, es una causa de metahemoglobinemia adquirida.]

3.7 ¿Qué sería cierto acerca del grado de drepanocitosis en sujetos con HbS y persistencia hereditaria de HbF?

Reducido. La HbF reduce la concentración de HbS. También inhibe la polimerización de desoxi-HbS.

Proteínas fibrosas

4

I. VISIÓN GENERAL

El colágeno y la elastina son ejemplos de proteínas fibrosas comunes bien caracterizadas de la matriz extracelular que tienen funciones estructurales en el organismo. Por ejemplo, el colágeno y la elastina se encuentran como componentes de la piel, el tejido conjuntivo, las paredes de los vasos sanguíneos y la esclerótica y la córnea del ojo. Cada proteína fibrosa muestra propiedades mecánicas especiales provocadas por su estructura exclusiva, que se obtienen combinando aminoácidos específicos en elementos estructurales secundarios regulares. Esto contrasta con las proteínas globulares, cuyas formas son consecuencia de interacciones complejas entre elementos estructurales secundarios, terciarios y, en ocasiones, cuaternarios.

II. COLÁGENO

El colágeno es la proteína más abundante en el organismo humano. Una molécula de colágeno típica es una estructura larga y rígida en la cual tres cadenas polipeptídicas (conocidas como cadenas α) se enrollan una alrededor de la otra en una triple hélice semejante a una cuerda (fig. 4-1). Estas moléculas se encuentran por todo el organismo, pero sus tipos y organización vienen dictados por el papel estructural que desempeña el colágeno en un órgano concreto. En algunos tejidos, el colágeno puede estar disperso como un gel que da soporte a la estructura, como en la matriz extracelular o el humor vítreo del ojo. En otros tejidos, el colágeno puede empaquetarse en fibras paralelas apretadas que proporcionan gran fuerza, como en los tendones. En la córnea del ojo, el colágeno está apilado para permitir la transmisión de la luz con un mínimo de dispersión. El colágeno del hueso aparece como fibras dispuestas en ángulo unas con respecto a otras para poder resistir el corte mecánico procedente de cualquier dirección.

A. Tipos

La superfamilia de proteínas del colágeno consta de más de 25 tipos de colágeno, así como proteínas añadidas que tienen dominios de tipo colágeno. Las tres cadenas polipeptídicas α se mantienen juntas mediante enlaces de hidrógeno. Variaciones en la secuencia de aminoácidos de las cadenas α provocan componentes estructurales que tienen aproximadamente el mismo tamaño (unos 1 000 aminoácidos de longitud), pero propiedades ligeramente diferentes. Estas cadenas α se combinan para formar los diversos tipos de colágeno encontrados en los tejidos. Por ejemplo, el colágeno más frecuente, el tipo I, contiene dos cadenas denominadas α1 y una cadena denominada α2 ($\alpha 1_2 \alpha 2$), mientras que el colágeno de tipo II contiene tres cadenas α1 ($\alpha 1_3$). Los

colágenos pueden organizarse en tres grupos, en función de su ubicación y sus funciones en el organismo (fig. 4-2).

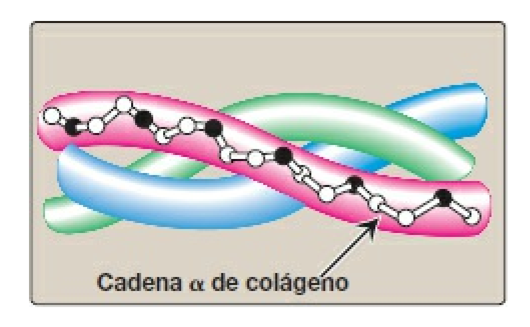


Figura 4-1 Hélice de colágeno de triple hebra.

1. **Colágenos formadores de fibrillas:** los tipos I, II y III son los colágenos fibrilares y tienen la estructura en cuerda descrita en el apartado anterior para la molécula de colágeno típica. Al microscopio electrónico, estos polímeros lineales de fibrillas tienen patrones en bandas característicos que reflejan el empaquetamiento espaciado regular de cada molécula de colágeno en la fibrillas (fig. 4-3). Se encuentran fibras de colágeno de tipo I (formadas por fibrillas de colágeno) en los elementos de soporte de gran fuerza tensil (p. ej., el tendón y la córnea), mientras que las fibras formadas a partir de moléculas de colágeno de tipo II están restringidas a las superficies cartilaginosas. Las fibras derivadas del colágeno de tipo III predominan en los tejidos más distensibles, como los vasos sanguíneos.
2. **Colágenos formadores de redes:** los colágenos de tipo IV y VIII forman una malla tridimensional, más que fibrillas nítidas (fig. 4-4). Por ejemplo, las moléculas de tipo IV se reúnen en una lámina o red que constituye una parte fundamental de las membranas basales.

TIPO	DISTRIBUCIÓN TISULAR
	Formador de fibrillas
I	Piel, hueso, tendón, vasos sanguíneos, córnea
II	Cartílago, discos intervertebrales, cuerpo vítreo
III	Vasos sanguíneos, piel, músculo
	Formador de redes
IV	Membrana basal
VIII	Endotelio corneal y vascular
	Asociado a las fibrillas*
IX	Cartílago
XII	Tendón, ligamentos, algún otro tejido

Figura 4-2 Tipos más abundantes de colágeno. *Conocidos como colágenos FACIT por sus siglas en inglés: colágenos asociados a fibrillas con interrupción de la triple hélice.

> Las membranas basales son estructuras laminares delgadas que proporcionan soporte mecánico a las células adyacentes y funcionan como una barrera de filtración semipermeable para las macromoléculas en órganos como el riñón y el pulmón.

3. **Colágenos asociados a fibrillas:** los tipos IX y XII se unen a la superficie de las fibrillas de colágeno, conectando estas fibrillas entre sí y a otros componentes de la matriz extracelular (v. fig. 4-2).

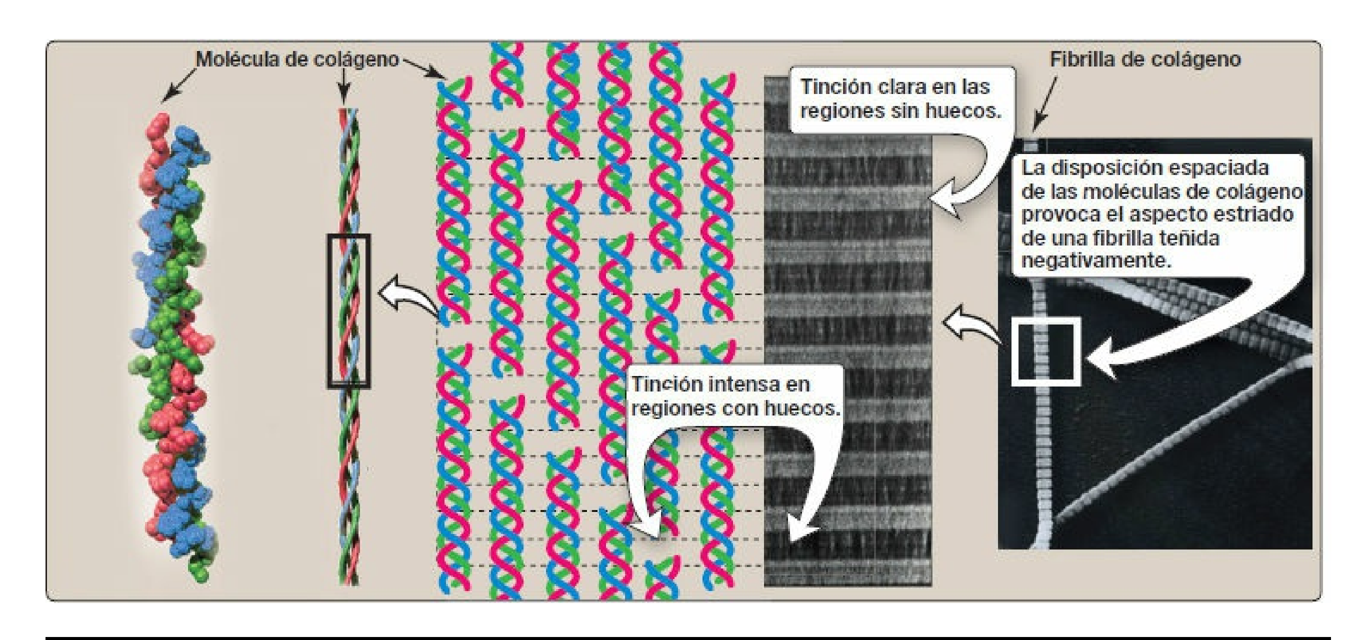


Figura 4-3 Las fibrillas de colágeno situadas a la derecha tienen un patrón de bandas característico, que refleja el empaquetamiento regularmente espaciado de cada una de las moléculas de colágeno en la fibrilla.

B. Estructura

1. **Secuencia de aminoácidos:** el colágeno es rico en prolina y glicina, los cuales son importantes en la formación de la hélice de triple hebra. La prolina facilita la formación de la conformación helicoidal de cada cadena α porque su estructura anular causa retorcimientos en la cadena peptídica. [Nota: la presencia de prolina dicta que la conformación helicoidal de la cadena α no pueda ser una hélice α (v. pág. 16).] La glicina, el aminoácido más pequeño, se encuentra en cada tercera posición de la cadena polipeptídica. Encaja en los espacios restringidos donde se juntan las tres cadenas de la hélice. Los residuos de glicina son parte de una secuencia que se repite, –Gly–X–Y–, donde X suele ser prolina e Y es a menudo hidroxiprolina (pero puede ser hidroxilisina; fig. 4-5). Por tanto, la mayor parte de la cadena α puede considerarse como un politripéptido cuya secuencia puede representarse como $(\text{–Gly–Pro–Hyp–})_{333}$.

2. **Estructura helicoidal triple:** a diferencia de la mayoría de las proteínas globulares que están plegadas en estructuras compactas, el colágeno, una proteína fibrosa, tiene una estructura en triple hélice alargada que se estabiliza mediante puentes de hidrógeno intercatenarios.

3. **Hidroxiprolina e hidroxilisina:** el colágeno contiene hidroxiprolina e hidroxilisina, que no están presentes en la mayor parte de las demás proteínas. Estos restos proceden de la hidroxilación de algunos residuos de prolina y de lisina después de su incorporación en las cadenas polipeptídicas (fig. 4-6). La hidroxilación es, por tanto, un ejemplo de modificación postraduccional (v. pág. 443). [Nota: la generación de hidroxiprolina maximiza la formación de puentes de hidrógeno intercatenarios que estabilizan la estructura helicoidal triple.]

4. **Glucosilación:** el grupo hidroxilo de los residuos de hidroxilisina del colágeno pueden ser glucosilados enzimáticamente. Lo más frecuente es que se vaya uniendo glucosa y galactosa de manera secuencial a la cadena polipeptídica antes de la formación de la triple hélice (fig. 4-7).

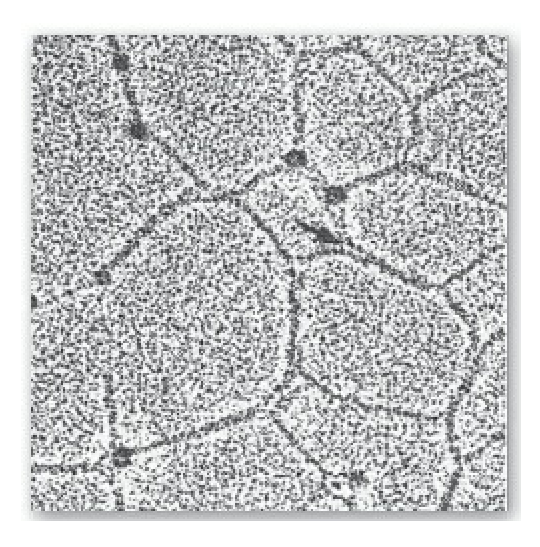


Figura 4-4 Microfotografía electrónica de una red poligonal formada por la asociación de monómeros de colágeno de tipo IV.



Figura 4-5 Secuencia de aminoácidos de una porción de la cadena α1 del colágeno. Hyl, hidroxilisina; Hyp, hidroxiprolina.

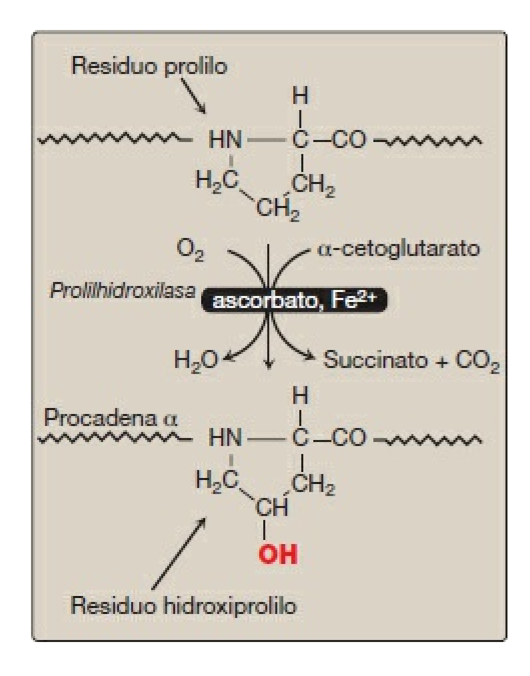


Figura 4-6 Hidroxilación de los residuos prolina de las procadenas α del colágeno por la *prolilhidroxilasa*.

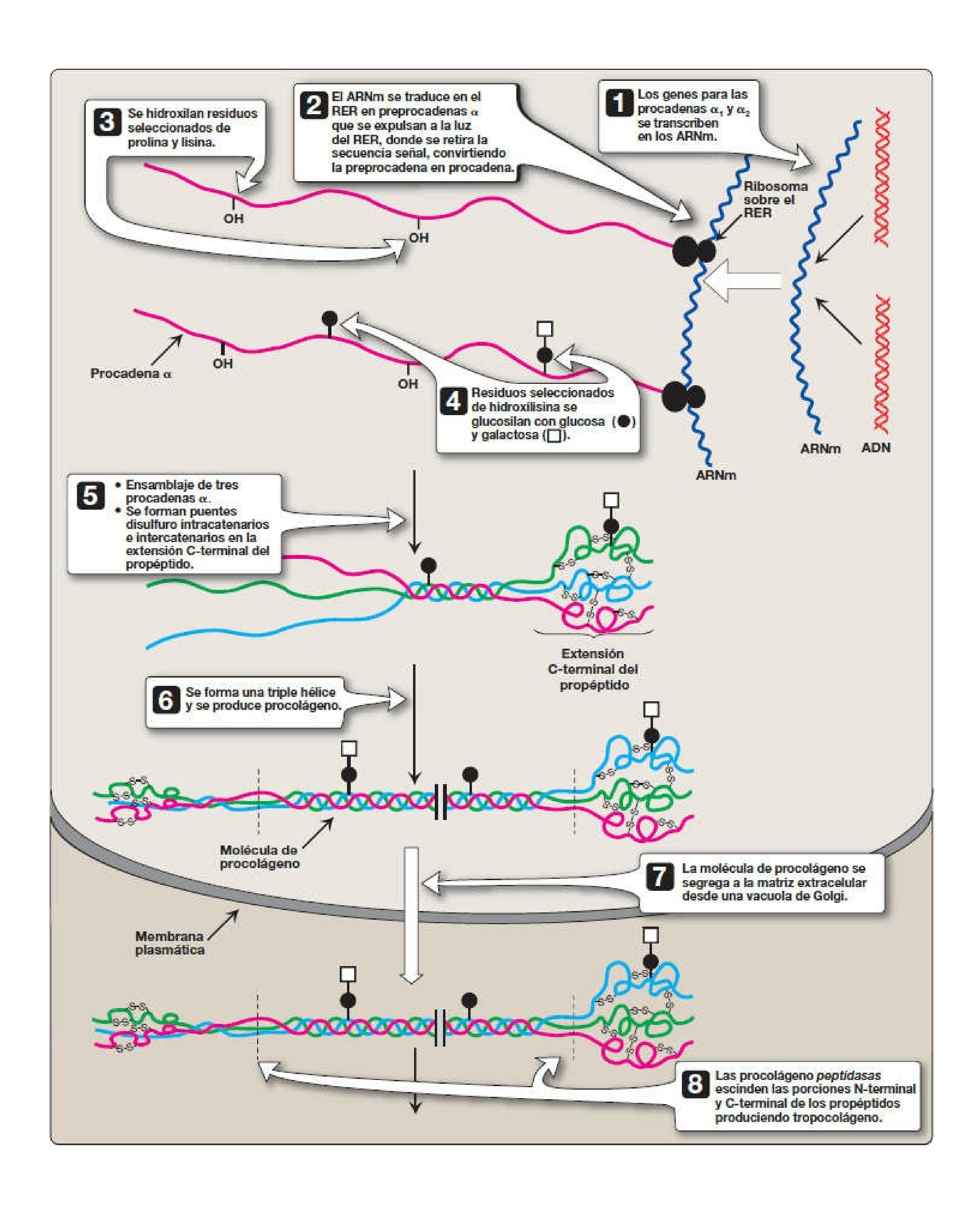
C. Biosíntesis

Los precursores polipeptídicos del colágeno se sintetizan en los fibroblastos (o en los osteoblastos relacionados del hueso y los condroblastos del cartílago). Éstos son modificados enzimáticamente y forman la triple hélice, que es secretada a la matriz intracelular. Tras otra modificación enzimática, los monómeros de colágeno extacelular maduros se agregan y se entrecruzan para formar fibras de colágeno.

1. **Formación de procadenas α:** el colágeno es una de muchas proteínas que funciona normalmente fuera de las células. Como la mayoría de las proteínas producidas para exportación, los precursores polipeptídicos recién sintetizados de las cadenas α (preprocadenas α) contienen una secuencia de aminoácidos especial en sus extremos N-terminales. Esta secuencia actúa como una señal que, en ausencia de señales adicionales, marca el polipéptido que se sintetiza para que sea secretado de la célula. La secuencia señal facilita la unión de los ribosomas al retículo endoplásmico rugoso (RER) y dirige el paso de la preprocadena α a la luz del RER. La secuencia señal es rápidamente escindida en el RER para proporcionar un precursor del colágeno denominado procadena α (v. fig. 4-7).

2. **Hidroxilación:** las procadenas α son procesadas mediante una serie de etapas enzimáticas dentro de la luz del RER mientras los polipéptidos estan siendo sintetizados todavía (v. fig. 4-7). Los residuos de prolina y de lisina encontrados en la posición Y de la secuencia –Gly–X–Y– pueden ser hidroxilados para formar residuos de hidroxiprolina e hidroxilisina. Estas reacciones de hidroxilación precisan oxígeno molecular, Fe^{2+} y el agente reductor vitamina C (ácido ascórbico, v. pág. 377), sin el cual las enzimas hidroxilantes, la *prolilhidroxilasa* y la *lisilhidroxilasa,*

son incapaces de funcionar (v. fig. 4-6). En caso de carencia de ácido ascórbico (y, por consiguiente, falta de prolilo y lisilo hidroxilación), está impedida la formación de enlaces de hidrógeno entre cadenas, al igual que la creación de una triple hélice estable. Además, las fibras de colágeno no pueden establecer enlaces transversales (v. más adelante), lo que reduce en gran medida la fuerza tensil de la fibra ensamblada. La enfermedad carencial resultante se conoce como escorbuto. Los pacientes con carencia de ácido ascórbico a menudo muestran también hematomas en las extremidades como consecuencia de la extravasación subcutánea (fuga) de sangre debido a la fragilidad capilar (fig. 4-8).



1 Los genes para las procadenas α, y α₂ se transcriben en los ARNm.
2 El ARNm se traduce en el RER en preprocadenas α que se expulsan a la luz del RER, donde se retira la secuencia señal, convirtiendo la preprocadena en procadena.
3 Se hidroxilan residuos seleccionados de prolina y lisina.
OH
OH
Ribosoma sobre el RER
Procadena α
OH
OH
4 Residuos seleccionados de hidroxilisina se glucosilan con glucosa (●) y galactosa (□).
ARNm
ADN
ARNm
5 • Ensamblaje de tres procadenas α. • Se forman puentes disulfuro intracatenarios e intercatenarios en la extensión C-terminal del propéptido.
S-S
Extensión C-terminal del propéptido
6 Se forma una triple hélice y se produce procolágeno.
Molécula de procolágeno
7 La molécula de procolágeno se segrega a la matriz extracelular desde una vacuola de Golgi.
Membrana plasmática
8 Las procolágeno peptidasas escinden las porciones N-terminal y C-terminal de los propéptidos produciendo tropocolágeno.

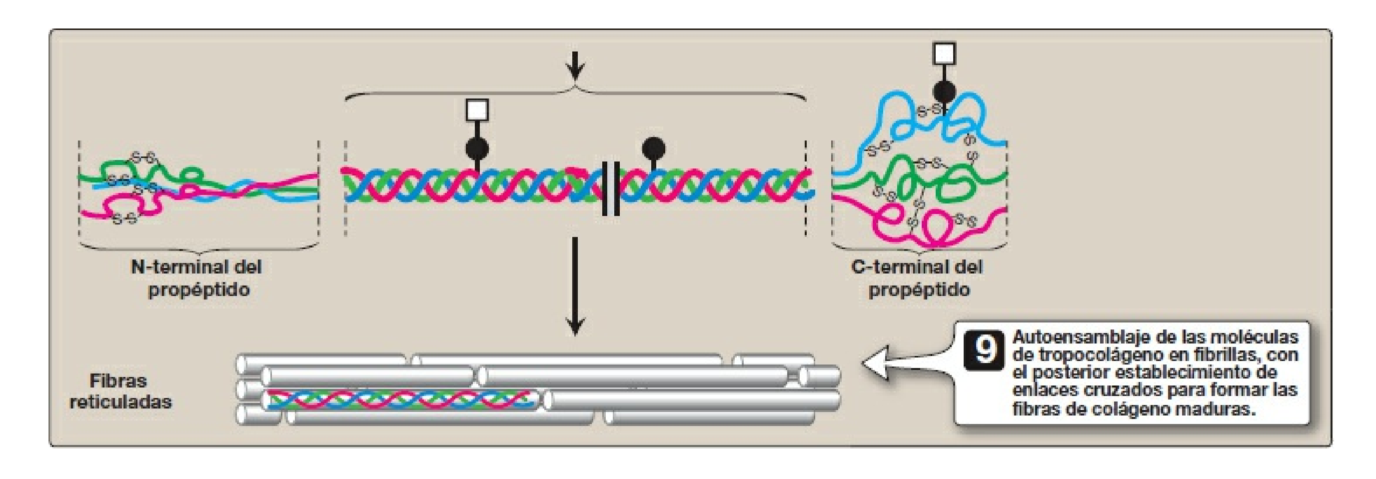


Figura 4-7 Síntesis del colágeno. ARNm, ARN mensajero; RER, retículo endoplásmico rugoso Síntesis de colágeno.

3. **Glucosilación:** algunos residuos de hidroxilisina se modifican mediante glucosilación con glucosa o glucosil-galactosa (v. fig. 4-7).

4. **Ensamblaje y secreción:** después de la hidroxilación y la glucosilación, tres procadenas α forman el procolágeno, un precursor del colágeno que tiene una región central de triple hélice flanqueada por las extensiones amino y carboxilo terminales no helicoidales denominadas propéptidos (v. fig. 4-7). La formación del procolágeno empieza con la formación de puentes disulfuro intercatenarios entre las extensiones C-terminales de las procadenas α. Esto lleva a las tres cadenas α a una alineación favorable para la formación de la hélice. Las moléculas de procolágeno avanzan por el aparato de Golgi, donde se empaquetan en vesículas secretoras. Estas vesículas se funden con la membrana celular y causan la liberación de las moléculas de procolágeno al espacio extracelular.



Figura 4-8 Piernas de un varón de 46 años con escorbuto.

5. **Escisión extracelular de las moléculas de procolágeno:** después de su liberación, las moléculas de procolágeno son escindidas por las *N y C-procolágeno peptidasas,* que retiran los propéptidos terminales y liberan las moléculas de tropocolágeno helicoidales triples.

6. **Formación de fibrillas de colágeno:** las moléculas de tropocolágeno se asocian espontáneamente para formar las fibrillas de colágeno. Forman una disposición ordenada, en paralelo, solapante, con moléculas de colágeno adyacentes dispuestas según un patrón espaciado, solapándose cada una con su vecina en una longitud de aproximadamente tres cuartas partes de una molécula (v. fig. 4-7).

7. **Formación de enlaces transversales:** la disposición fibrilar de las moléculas de colágeno sirve como sustrato para la *lisiloxidasa*. Esta enzima extracelular que contiene Cu^{2+} desamina oxidativamente algunos de los residuos lisina e hidroxilisina del colágeno. Los aldehídos reactivos que resultan (alisina e hidroxialisina) pueden condensarse con residuos de lisina o hidroxilisina en las moléculas de colágeno vecinas para formar enlaces transversales covalentes y, por tanto, fibras de colágeno maduro (fig. 4-9).

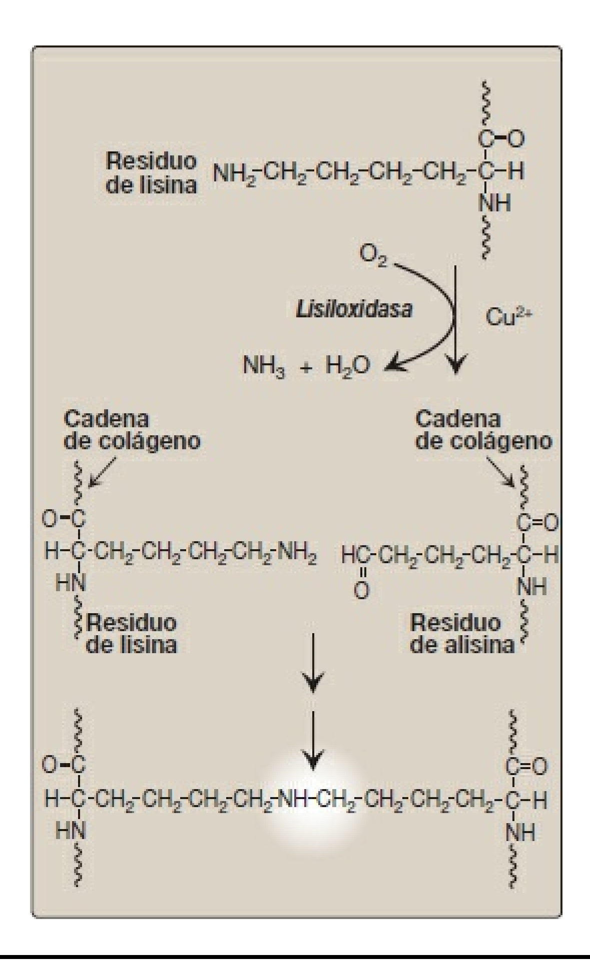


Figura 4-9 Formación de enlaces cruzados en el colágeno. [Nota: la *lisiloxidasa* es inhibida de manera irreversible por una toxina de las plantas del género *Lathyrus,* lo que desemboca en una enfermedad conocida como latirismo.]

> La *lisiloxidasa* es una de varias enzimas que contienen cobre. Otras incluyen la *citocromo oxidasa* (v. pág. 75), la *dopamina hidroxilasa* (v. pág. 286), la *superóxido dismutasa* (v. pág. 148) y la *tirosinasa* (v. pág. 273). El trastorno en la homestasis del cobre causa deficiencia (enfermedad de Menkes ligada a X) o sobrecarga (enfermedad de Wilson) de cobre.

D. Degradación

Los colágenos normales son moléculas muy estables con semividas de hasta varios años. Sin embargo, el tejido conjuntivo es dinámico y es remodelado constantemente, a menudo en respuesta al crecimiento o la lesión del tejido. La descomposición de las fibrillas de colágeno depende de la acción proteolítica de las *colagenasas,* de la gran familia de *metaloproteinasas* de la matriz. Para el colágeno de tipo I, el sitio de escisión es específico y se generan fragmentos de tres cuartos y un cuarto de longitud. Estos fragmentos son degradados después por otras *proteinasas* de la matriz.

E. Enfermedades del colágeno: colagenopatías

Defectos en cualquiera de las etapas de la síntesis de la fibra de colágeno pueden provocar una enfermedad genética que implica una incapacidad del colágeno para formar fibras de manera adecuada y, por tanto, para proporcionar a los tejidos la fuerza tensil necesaria. Se han identificado más de 1 000 mutaciones en 23 genes que codifican para 13 de los tipos de colágeno. A continuación se presentan ejemplos de enfermedades que son consecuencia de la síntesis defectuosa del colágeno.

1. **Síndrome de Ehlers-Danlos:** el síndrome de Ehlers-Danlos (SED) consiste en un grupo heterogéneo de alteraciones del tejido conjuntivo que son consecuencia de defectos heredables en el metabolismo de las moléculas de colágeno fibrilar. El SED puede causarlo una carencia de las enzimas procesadoras del colágeno (p. ej., una carencia de *lisilhidroxilasa* o de *procolágeno N-peptidasa*) o debido a mutaciones en las secuencias de aminoácidos de los colágenos de tipo I, III o V. La forma clásica del SED, causada por defectos en el colágeno de tipo V, se caracteriza por extensibilidad y fragilidad de la piel e hipermovilidad articular (fig. 4-10). La forma vascular, debida a defectos en el colágeno de tipo III, es la forma más grave del SED porque está asociada a rotura arterial potencialmente mortal. [Nota: las formas clásica y vascular muestran herencia autosómica dominante.] El colágeno que consta de cadenas mutantes puede tener alteradas la estructura, la secreción o la distribución. Con frecuencia es degradado. [Nota: la incorporación de tan sólo una cadena mutante puede causar la degradación de la triple hélice. Es lo que se conoce como efecto negativo dominante.]



Figura 4-10 Piel extensible del síndrome de Ehlers-Danlos clásico.

2. **Osteogénesis imperfecta:** este síndrome, conocido como enfermedad de los huesos frágiles o quebradizos, es un trastorno genético que afecta a la fragilidad ósea y se caracteriza por huesos que se fracturan fácilmente con un traumatismo menor o sin él (fig. 4-11). Más del 80 % de los casos de osteogénesis imperfecta (OI) se deben a mutaciones dominantes en los genes que codifican las cadenas α1 o α2 del colágeno de tipo I. Las mutaciones más frecuentes provocan la sustitución de la glicina (en –Gly–X–Y–) por aminoácidos con cadenas laterales voluminosas. Las cadenas α estructuralmente anómalas resultantes impiden que se forme la conformación triple helicoidal necesaria. La gravedad fenotípica va de moderada a

mortal. La OI de tipo I, la forma más común, se caracteriza por fragilidad ósea moderada, hipoacusia y escleróticas azules. La de tipo II, la más grave, suele ser mortal en el período perinatal como resultado de complicaciones pulmonares. Se ven fracturas en el útero (v. fig 4-11). La de tipo III es también una forma grave. Se caracteriza por múltiples fracturas en el parto, estatura baja, aumento de la curvatura espinal que confiere la apariencia de joroba (cifosis) y escleróticas azules. En la OI puede observarse dentinogénesis imperfecta, un trastorno del desarrollo de los dientes.

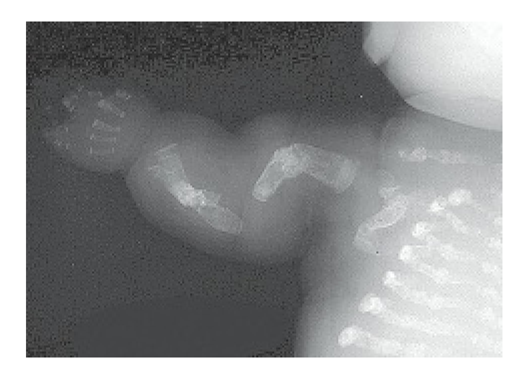


Figura 4-11 Forma letal (tipo II) de osteogénesis imperfecta en la cual las fracturas aparecen *in utero,* como reveló esta radiografía de un mortinato.

Enlace cruzado de desmosina

Figura 4-12 Enlace cruzado de desmosina en la elastina.

III. ELASTINA

Al contrario que el colágeno, que forma fibras fuertes y con gran fuerza tensil, la elastina es una proteína del tejido conjuntivo con propiedades elásticas. Se encuentran fibras elásticas compuestas de elastina y microfibrillas de glucoproteínas en los pulmones, las paredes de las arterias grandes y los ligamentos elásticos. Pueden estirarse hasta varias veces su longitud normal, pero recuperan su forma original cuando se relaja la fuerza de

estiramiento.

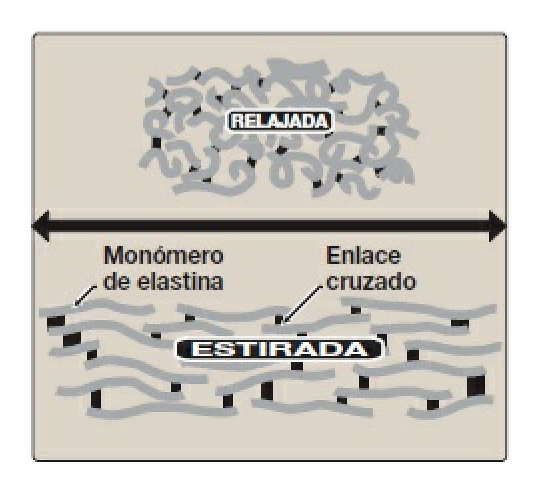


Figura 4-13 Fibras de elastina en conformaciones relajada y estirada.

A. Estructura

La elastina es un polímero proteico insoluble sintetizado a partir de un precursor, la tropoelastina, que es un polipéptido lineal compuesto de unos 700 aminoácidos, fundamentalmente pequeños y no polares (p. ej., glicina, alanina y valina). La elastina es también rica en prolina y lisina, pero contiene escasa hidroxiprolina e hidroxilisina. La tropoelastina es segregada por la célula en el espacio extracelular, donde interacciona con microfibrillas glucoproteicas específicas, como la fibrilina, que funciona como un andamio sobre el cual se deposita la tropoelastina. Algunas de las cadenas laterales lisilo de los polipéptidos de tropoelastina son desaminados oxidativamente por la *lisiloxidasa,* formando residuos de alisina. Tres de las cadenas laterales alisilo más una cadena lateral lisilo inalterada de los mismos polipéptidos o de polipéptidos vecinos forman un enlace cruzado de desmosina (fig. 4-12). Esto produce la elastina, una red elástica ampliamente interconectada que puede estirarse y doblarse en cualquier dirección cuando es sometida a esfuerzo, y que proporciona la elasticidad al tejido conjuntivo (fig. 4-13). Mutaciones en la proteína fibrilina-1 son responsables del síndrome de Marfan, un trastorno del tejido conjuntivo caracterizado por un deterioro de la integridad estructural del esqueleto, los ojos y el sistema cardiovascular. En esta enfermedad, se incorpora una proteína fibrilina anómala en microfibrillas junto con fibrilina normal, lo que inhibe la formación de microfibrillas funcionales. [Nota: los pacientes con síndrome de Marfan, OI o SED pueden tener las escleróticas azules debido a adelgazamiento tisular, que permite ver el pigmento subyacente.]

B. Papel de la α_1-antitripsina en la degradación de la elastina

1. **α_1-antitripsina:** la sangre y otros líquidos corporales contienen una proteína, la α_1-antitripsina (AAT o A1AT), que inhibe una serie de enzimas proteolíticas (también denominadas *proteasas* o *proteinasas*) que hidrolizan y destruyen las proteínas.

[Nota: el inhibidor se denominó originalmente α_1-antitripsina porque inhibe la actividad de la *tripsina,* una enzima proteolítica sintetizada como tripsinógeno por el páncreas; v. pág. 248.] La AAT tiene el importante papel fisiológico de inhibir la *elastasa* de los neutrófilos, una potente *proteasa* que es liberada en el espacio extracelular y degrada la elastina de las paredes alveolares, así como otras proteínas estructurales de diversos tejidos (fig. 4-14). La mayor parte de la AAT del plasma es sintetizada y segregada por el hígado. La AAT constituye más del 90 % de la fracción de α_1-globulina del plasma normal. La síntesis extrahepática tiene lugar en los monocitos y los macrófagos alveolares, y puede ser importante para prevenir la lesión de tejido local por parte de la *elastasa*.

2. **Papel de la α_1-antitripsina en los pulmones:** en el pulmón normal, los alvéolos están crónicamente expuestos a niveles bajos de la *elastasa* de los neutrófilos, que es liberada por neutrófilos activados y en degeneración. Esta actividad proteolítica de la *elastasa* puede destruir la elastina de las paredes alveolares si no se opone a ella la acción inhibidora de la AAT, el inhibidor más importante de la *elastasa* de los neutrófilos (v. fig. 4-14). Dado que el tejido pulmonar no puede regenerarse, como consecuencia de la destrucción del tejido conjuntivo de las paredes alveolares se produce enfisema.

3. **Enfisema consecutivo a una carencia de α_1-antitripsina:** en Estados Unidos, cerca del 2 % al 5 % de los pacientes con enfisema están predispuestos a la enfermedad por defectos heredados en la AAT. Se sabe que una serie de mutaciones diferentes en el gen de la AAT causan una carencia de la proteína, pero una mutación en una sola base púrica (GAG a AAG, que provoca la sustitución de la lisina por el ácido glutámico en la posición 342 de la proteína) es clínicamente la más generalizada. La mutación hace que la ATT normalmente monomérica se polimerice en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, provocando una menor secreción de ATT por parte del hígado. En consecuencia, la concentración sanguínea de ATT es menor, lo que disminuye la cantidad que llega a los alvéolos. El polímero que se acumula en el hígado puede causar cirrosis (fibrosis hepática). En Estados Unidos, la mutación ATT es más frecuente en personas caucásicas originarias del norte de Europa. Se deben heredar dos alelos anómalos de la AAT para tener riesgo de enfisema. En un heterocigoto, con un gen normal y otro defectuoso, los niveles de AAT son suficientes como para proteger los alvéolos de la lesión [Nota: se requiere metionina 358 en la AAT para que el inhibidor se una a las *proteasas* afectadas. El tabaquismo produce la oxidación y posterior inactivación de este residuo de metionina, y así incapacita al inhibidor para neutralizar la *elastasa*. Los fumadores con carencia de AAT, por consiguiente, tienen una tasa considerablemente elevada de destrucción pulmonar y una tasa de supervivencia menor que los no fumadores con el mismo déficit.] La carencia del inhibidor de la *elastasa* puede tratarse mediante terapia semanal de aumento, es decir, administración intravenosa de AAT. La AAT se difunde de la sangre a los pulmones,

donde alcanza niveles terapéuticos en el líquido que rodea a las células epiteliales del pulmón.

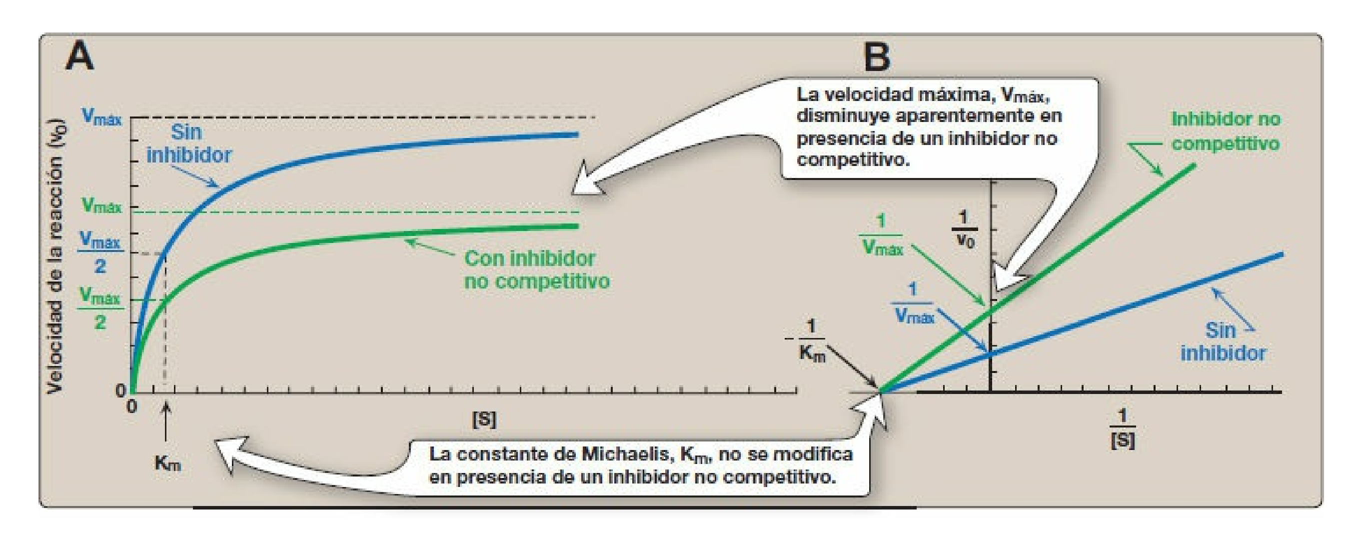


Figura 4-14 Destrucción del tejido alveolar por la *elastasa* liberada de los neutrófilos, activados como parte de la respuesta inmunitaria a patógenos transportados por el aire.

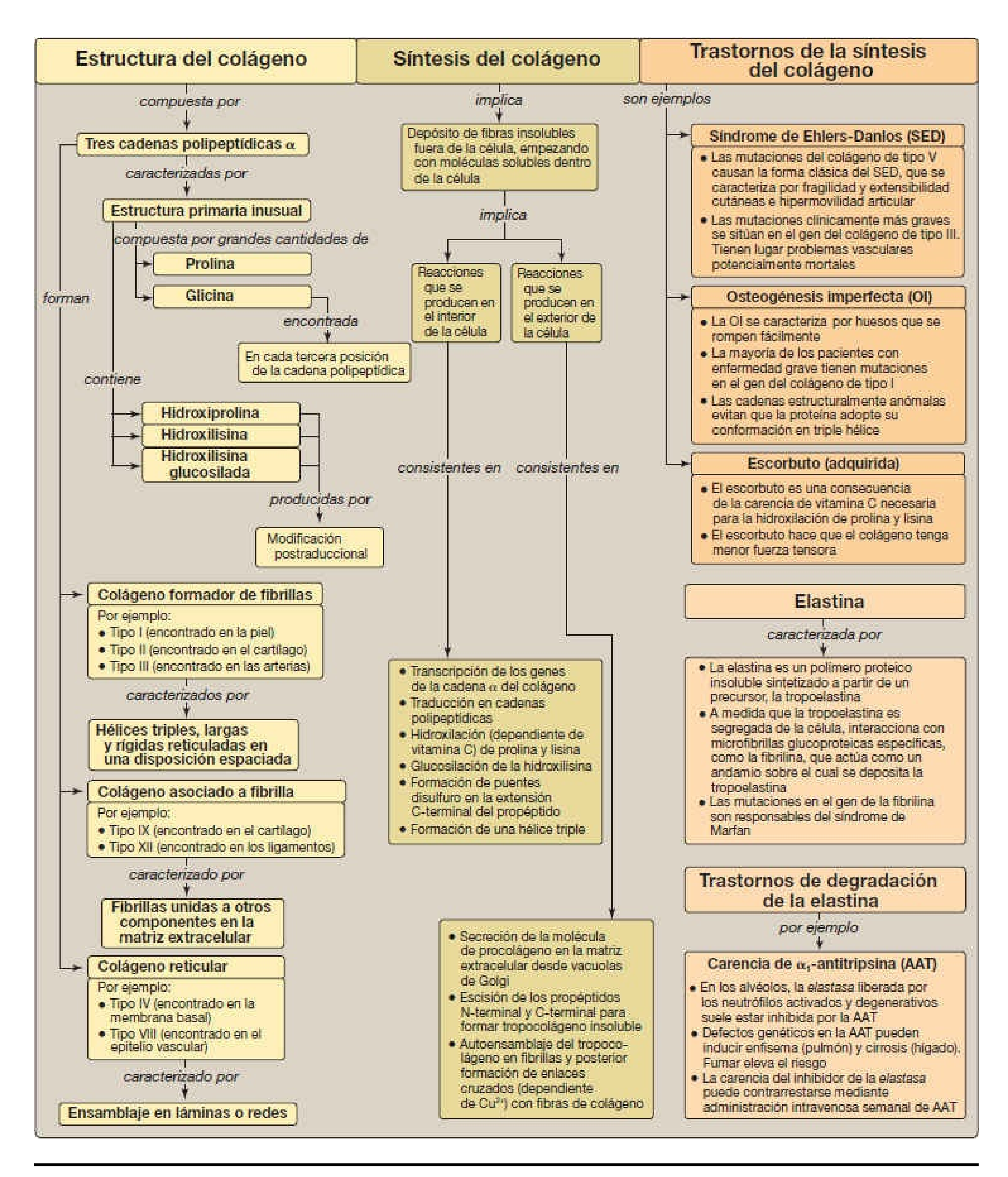


Figura 4-15 Mapa conceptual sobre las proteínas fibrosas, colágeno y elastina.

IV. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El colágeno y la elastina son proteínas fibrosas (fig. 4-15). Las moléculas de

colágeno contienen abundancia de **prolina, lisina** y **glicina;** esta última aparece en cada tercera posición de la estructura primaria. El colágeno también contiene **hidroxiprolina, hidroxilisina** e **hidroxilisina glucosilada,** que se forman mediante modificación postraduccional. Las moléculas de colágeno forman normalmente **fibrillas** que contienen una estructura helicoidal de triple hebra larga y rígida, en la cual tres cadenas polipeptídicas de colágeno se enrollan una alrededor de la otra en una superhélice parecida a una cuerda **(hélice triple).** Otros tipos de colágeno forman redes de tipo malla. La **elastina** es una proteína del tejido conjuntivo con propiedades elásticas en tejidos como el pulmón. La **α_1-antitripsina (AAT),** producida fundamentalmente por el hígado, pero también por los monocitos y los macrófagos alveolares, evita la degradación de la elastina catalizada por la *elastasa* de las paredes alveolares. Una carencia de AAT puede producir un **enfisema** y, en algunos casos, cirrosis hepática.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

4.1 Una mujer de 30 años, con antepasados del norte de Europa, se presenta con disnea progresiva (dificultad respiratoria). Niega ser fumadora. La anamnesis revela que su hermana tiene problemas pulmonares. ¿Cuál de las siguientes etiologías explica con mayor probabilidad los síntomas pulmonares de esta paciente?

A. Carencia de vitamina C alimentaria.

B. Carencia de α_1-antitripsina.

C. Carencia de prolilhidroxilasa.

D. Disminución de la actividad de la elastasa.

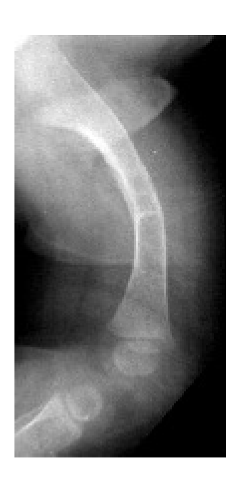
E. Aumento de la actividad de la colagenasa.

Respuesta correcta = B. La carencia de α_1-antitripsina (AAT) es un trastorno genético que puede causar enfisema y lesión pulmonar incluso en ausencia de tabaquismo. Una carencia de AAT permite que el aumento de actividad de la elastasa destruya la elastina de las paredes alveolares. Debe sospecharse carencia de AAT cuando aparece enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un paciente menor de 45 años que no tiene antecedentes de bronquitis crónica ni de consumo de tabaco o cuando múltiples miembros de la familia tienen enfermedad pulmonar obstructiva a una edad temprana. Las opciones A, C y E se refieren a colágeno, no a la elastina.

4.2 ¿Cuál es la base diferencial de la patología hepática y pulmonar que se observa en la carencia de α_1-antitripsina?

En la carencia de α_1-antitripsina (AAT), la cirrosis que puede resultar se debe a polimerización y retención de AAT en el hígado, su sitio de síntesis. La lesión alveolar se debe a la deficiencia por retención de AAT (un inhibidor de la proteasa), en el pumón, de tal modo que la elastasa (una proteasa) no encuentra oposición.

4.3 Un lactante de 7 meses «se cayó» mientras gateaba y es traído a consulta con una pierna hinchada. Las pruebas de diagnóstico por la imagen revelan fractura de un fémur curvado, debida a traumatismo menor, y huesos delgados (v. radiografía a la derecha). También se observan escleróticas azules. A la edad de 1 mes, el lactante presentaba múltiples fracturas en varios estados de consolidación (clavícula derecha, húmero derecho y radio derecho). Un estudio cuidadoso de los antecedentes familiares ha descartado un traumatismo no accidental (abuso infantil) como causa de estas fracturas óseas. ¿Cuál de los siguientes pares formados por una molécula defectuosa (o ausente) y la patología resultante encajan mejor con esta descripción clínica?



A. Elastina y enfisema.
B. Fibrilina y síndrome de Marfan.
C. Colágeno de tipo I y osteogénesis imperfecta (OI).
D. Colágeno de tipo V y síndrome de Ehlers-Danlos (SED).
E. Vitamina C y escorbuto.

Respuesta correcta = C. Lo más probable es que el niño tenga osteogénesis imperfecta. La mayoría de los casos surgen por un defecto en los genes que codifican para el colágeno de tipo I. En los pacientes afectados, los huesos son delgados y osteoporóticos, a menudo están curvados, y son extremadamente propensos a las fracturas. En este niño no se observan problemas pulmonares. Los sujetos con síndrome de Marfan presentan alteración de la integridad estructural

del esqueleto, los ojos y el sistema cardiovascular. Los defectos en el colágeno de tipo V causan la forma clásica del SED que se caracteriza por extensibilidad y fragilidad cutáneas e hipermovilidad articular. La carencia de vitamina C se caracteriza por fragilidad capilar.

4.4 ¿De qué manera se hidroxila la prolina en el colágeno y por qué?

La prolina es hidroxilada por la prolilhidroxilasa, una enzima del retículo endoplásmico que requiere O_2, Fe^{2+} y vitamina C. La hidroxilación aumenta la formación de puentes de hidrógeno, lo que refuerza la triple hélice de colágeno. La carencia de vitamina C altera la hidroxilación.

Enzimas

5

I. VISIÓN GENERAL

Prácticamente todas las reacciones del organismo están mediadas por enzimas, que son proteínas catalizadoras que aumentan la velocidad de las reacciones sin experimentar cambios en el proceso. Entre las numerosas reacciones biológicas que son energéticamente posibles, las enzimas canalizan selectivamente los reactantes (denominados sustratos) en vías útiles. Las enzimas, por tanto, dirigen todos los acontecimientos metabólicos. En este capítulo se examina la naturaleza de esas moléculas catalíticas y su mecanismo de acción.

II. NOMENCLATURA

Cada enzima tiene asignados dos nombres. El primero es su nombre recomendado, corto, cómodo para el uso cotidiano. El segundo es el nombre sistemático más completo, que se utiliza cuando debe identificarse una enzima sin ambigüedad.

A. Nombre recomendado

Los nombres utilizados con más frecuencia para las enzimas tienen el sufijo *«-asa»* unido al sustrato de la reacción (p. ej., *glucosidasa* y *ureasa*) o a una descripción de la acción que realizan (p. ej., *lactato deshidrogenasa* y *adenilato ciclasa*). [Nota: algunas enzimas conservan sus nombres comunes originales, que no dan ninguna pista sobre la reacción enzimática asociada, p. ej., *tripsina* y *pepsina.*]

B. Nombre sistemático

En la nomenclatura sistemática, las enzimas se dividen en seis clases principales (fig. 5-1), cada una con numerosos subgrupos. Para una enzima dada, se une el sufijo *-asa* a una descripción bastante completa de la reacción química catalizada, en la que se incluyen los nombres de todos los sustratos; por ejemplo, *lactato:NAD$^+$ oxidorreductasa*. [Nota: a cada enzima se le asigna también un número de clasificación. Por ejemplo, *lactato:NAD$^+$oxidorreductasa es* 1.1.1.27.] Los nombres sistemáticos son inequívocos e informativos, pero a menudo son demasiado complicados para ser de uso general.

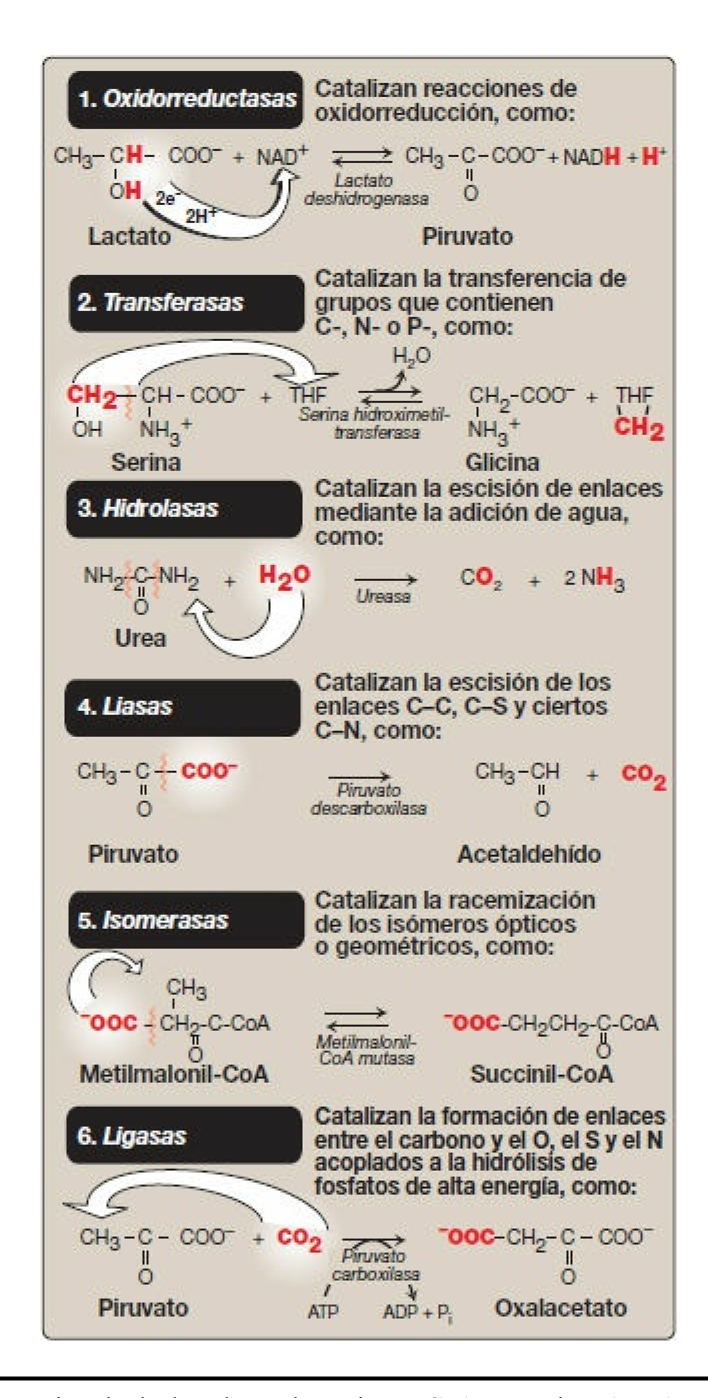


Figura 5-1 Ejemplos de las seis principales clases de enzimas. CoA, coenzima A; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; THF, tetrahidrofolato.

> Nomenclatura de enzimas potencialmente confusa: *sintetasa* (requiere ATP), *sintasa* (no requiere ATP); *fosfatasa* (utiliza agua para retirar un grupo fosforilo), *fosforilasa* (usa P_i para romper un enlace y generar un producto fosforilado); *deshidrogenasa* (NAD^+/FAD actúa como aceptor de electrones en una reacción redox), *oxidasa* (el O_2 es aceptor de electrones, pero no se incorporan átomos de oxígeno en el sustrato), *oxigenasa* (se incorporan uno o ambos átomos de oxígeno en el sustrato).

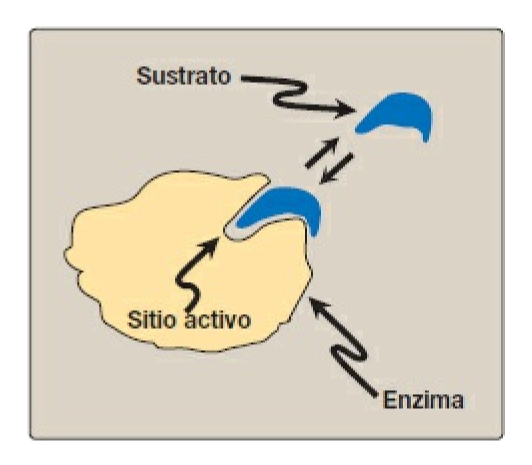


Figura 5-2 Representación esquemática de una enzima con un sitio activo al que se une a una molécula de sustrato.

III. PROPIEDADES

Las enzimas son proteínas catalizadoras que aumentan la velocidad de una reacción química y no se consumen durante la reacción. [Nota: algunos ARN pueden actuar como enzimas, normalmente catalizando la escisión y síntesis de enlaces fosfodiéster. Los ARN con actividad catalítica se denominan ribozimas (v. pág. 439) y se encuentran con mucha menos frecuencia que los catalizadores proteicos.]

A. Sitios activos

Las moléculas enzimáticas contienen una bolsa o hendidura especiales denominada sitio activo. El sitio activo, formado por el pliegue de la proteína, contiene cadenas laterales de aminoácidos que participan en la unión del sustrato y la catálisis (fig. 5-2). El sustrato se une a la enzima y forma un complejo enzima-sustrato (ES). Se piensa que la unión causa un cambio conformacional en la enzima (modelo ajuste inducido) que permite la catálisis. El complejo ES se convierte en un complejo enzima-producto (EP) que se disocia posteriormente en la enzima y el producto.

B. Eficiencia catalítica

Las reacciones catalizadas por una enzima son muy eficientes: transcurren a velocidades 10^3 a 10^8 veces más rápidas que las reacciones no catalizadas. El número de moléculas de sustrato convertidas en producto por molécula de enzima por segundo se denomina número de recambio, o k_{cat}, y suele ser de 10^2 a 10^4 s^{-1}.

C. Especificidad

Las enzimas son muy específicas: interaccionan con un sustrato, o unos pocos sustratos, y catalizan sólo un tipo de reacción química. El conjunto de enzimas sintetizado en una célula determina qué reacciones se producen en esa célula.]

D. Holoenzimas, apoenzimas, cofactores y coenzimas

Algunas enzimas necesitan moléculas que no son proteínas para realizar su actividad enzimática. El término holoenzima se refiere a la enzima activa con su componente no proteico, mientras que la enzima sin su mitad no proteica se denomina apoenzima y es inactiva. Si la mitad no proteica es un ion metálico como el Zn^{2+} o el Fe^{2+}, se denomina cofactor. Si se trata de una molécula orgánica pequeña, se conoce como coenzima. Las coenzimas que sólo se asocian transitoriamente con la enzima se denominan cosustratos. Los cosustratos se disocian de la enzima en un estado alterado (p. ej., NAD^+; v. pág. 110). Si la coenzima está asociada permanentemente con la enzima y vuelve a su forma original, se denomina grupo prostético (p. ej., FAD; v. pág. 110). Las coenzimas normalmente proceden de las vitaminas. Por ejemplo, el NAD^+ contiene niacina, y el FAD contiene riboflavina (v. cap. 28).

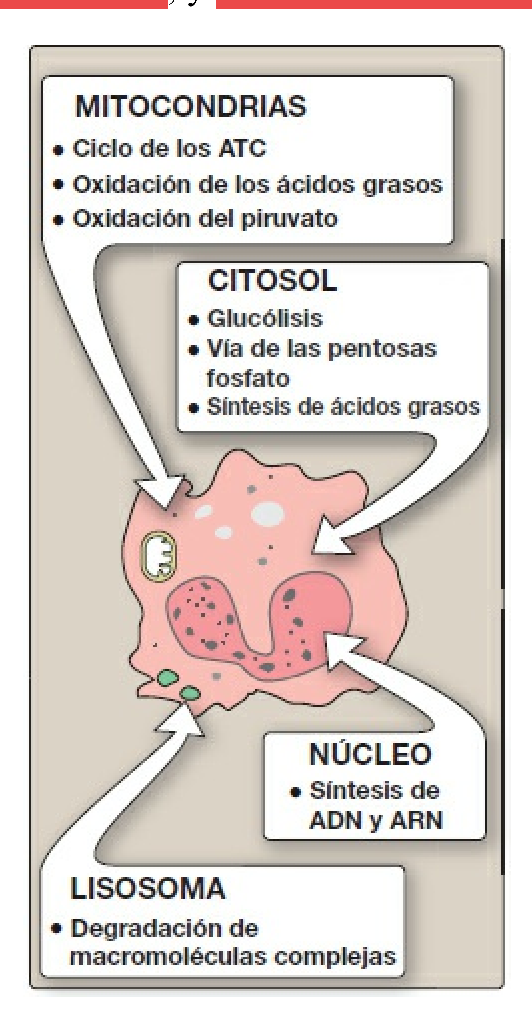


Figura 5-3 Localización intracelular de algunas vías bioquímicas importantes. ATC, ácidos tricarboxílicos.

E. Regulación

La actividad enzimática puede ser regulada, es decir, incrementarse o reducirse, de modo que la velocidad de formación del producto responde a las necesidades de la

célula.

F. Localización dentro de la célula

Muchas enzimas están localizadas en orgánulos específicos dentro de la célula (fig. 5-3). Dicha compartimentalización sirve para aislar el sustrato o el producto de la reacción de otras reacciones competidoras. Esto proporciona un ambiente favorable para la reacción y permite organizar los millares de enzimas presentes en la célula en vías definidas y con un objetivo.

IV. CÓMO ACTÚAN LAS ENZIMAS

El mecanismo de acción enzimática puede considerarse desde dos perspectivas diferentes. La primera trata la catálisis en términos de cambios de energía que se producen durante la reacción, es decir, las enzimas proporcionan una vía de reacción alternativa, energéticamente favorable, en comparación con la reacción no catalizada. La segunda perspectiva describe cómo el sitio activo facilita químicamente la catálisis.

A. Cambios de energía que ocurren durante la reacción

Prácticamente todas las reacciones químicas tienen una barrera de energía que separa los reactantes de los productos. Esta barrera, denominada energía libre de activación, es la diferencia de energía entre la energía de los reactantes y un intermediario de energía elevada que aparece durante la formación del producto. Por ejemplo, en la figura 5-4 se muestran los cambios de energía producidos durante la conversión de una molécula de reactante A en el producto B a medida que avanza a través del estado de transición (intermediario de energía elevada), T*:

$$A \rightleftarrows T^* \rightleftarrows B$$

1. **Energía libre de activación:** el pico de energía que se muestra en la figura 5-4 es la diferencia de energía libre entre el reactante y T*, donde el intermediario de energía elevada se forma durante la conversión del reactante en producto. Debido a la elevada energía libre de activación, las velocidades de las reacciones químicas no catalizadas suelen ser lentas.

2. **Velocidad de reacción:** para que las moléculas reaccionen, deben contener suficiente energía como para superar la barrera de energía del estado de transición. En ausencia de una enzima, sólo una pequeña proporción de una población de moléculas puede poseer esa energía suficiente como para alcanzar el estado de transición entre el reactante y el producto. La velocidad de la reacción viene determinada por el número de dichas moléculas energizadas. En general, cuanto menor sea la energía libre de activación, mayor es el número de moléculas con energía suficiente para atravesar el estado de transición y, por tanto, más rápida es la velocidad de la reacción.

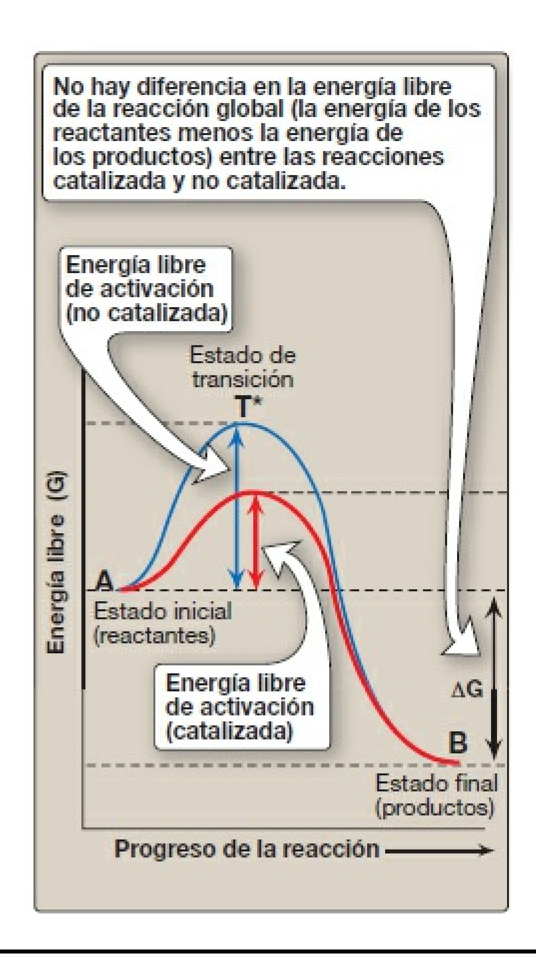


Figura 5-4 Efecto de una enzima sobre la energía de activación de una reacción.

3. **Vía de reacción alternativa:** una enzima permite que una reacción transcurra rápidamente en las condiciones que prevalecen en la célula al proporcionar una vía de reacción alternativa con una energía libre de activación más baja (v. fig. 5-4). La enzima no cambia la energía libre de los reactantes ni de los productos y, por consiguiente, no cambia el equilibrio de la reacción (v. pág. 70). Sin embargo, acelera la velocidad con la cual se alcanza el equilibrio.

B. Química del sitio activo

El sitio activo no es un receptáculo pasivo para la unión del sustrato, más bien, es una máquina molecular compleja que emplea mecanismos químicos para facilitar la conversión del sustrato en producto. Una serie de factores son responsables de la eficiencia catalítica de las enzimas:

1. **Estabilización del estado de transición:** el sitio activo a menudo actúa como una plantilla molecular flexible que enlaza el sustrato e inicia su conversión a un estado de transición, una estructura en la cual los enlaces no son como los del sustrato o el producto (v. T* en la parte superior de la curva de la fig. 5-4). Al estabilizar el estado de transición, la enzima aumenta en gran medida la concentración del intermediario reactivo que puede convertirse en producto y, por tanto, acelera la reacción. [Nota: el estado de transición no puede aislarse.]

2. **Otros mecanismos:** el sitio activo puede proporcionar grupos catalíticos que intensifican la probabilidad de que se forme el estado de transición. En algunas enzimas, estos grupos pueden participar en catálisis acidobásicas generales en las cuales restos de aminoácidos proporcionan o aceptan protones. En otras enzimas, la catálisis puede implicar la formación transitoria de un complejo covalente ES. [Nota: el mecanismo de acción de la *quimotripsina,* una enzima intestinal de digestión proteica, abarca catálisis por base general, ácido general y covalente. Una histidina del sitio activo de la enzima gana (base general) y pierde (ácido general) protones, debido al pK de la histidina en proteínas que están próximas al pH fisiológico. La serina en el sitio activo forma un enlace covalente con el sustrato.]

3. **Visualización del estado de transición:** la conversión catalizada enzimáticamente de un sustrato en un producto puede visualizarse como algo similar a quitarle un jersey a un lactante que no coopera (fig. 5-5). El proceso tiene una energía de activación elevada porque la única estrategia razonable para quitar la prenda (casi arrancándosela) requiere que la sacudida aleatoria del lactante haga que los dos brazos queden completamente extendidos por encima de la cabeza (una postura improbable). Sin embargo, podemos imaginar a uno de los padres actuando como una enzima, primero poniéndose en contacto con el lactante (formando el ES), luego guiando sus brazos a la posición vertical extendida, análoga al estado de transición ES. Esta postura (conformación) facilita la retirada del jersey, dando lugar al niño desnudo, que aquí representa el producto. [Nota: el sustrato unido a la enzima (ES) tiene una energía ligeramente menor que el sustrato no unido (S) y explica la pequeña «depresión» en la curva en ES.]

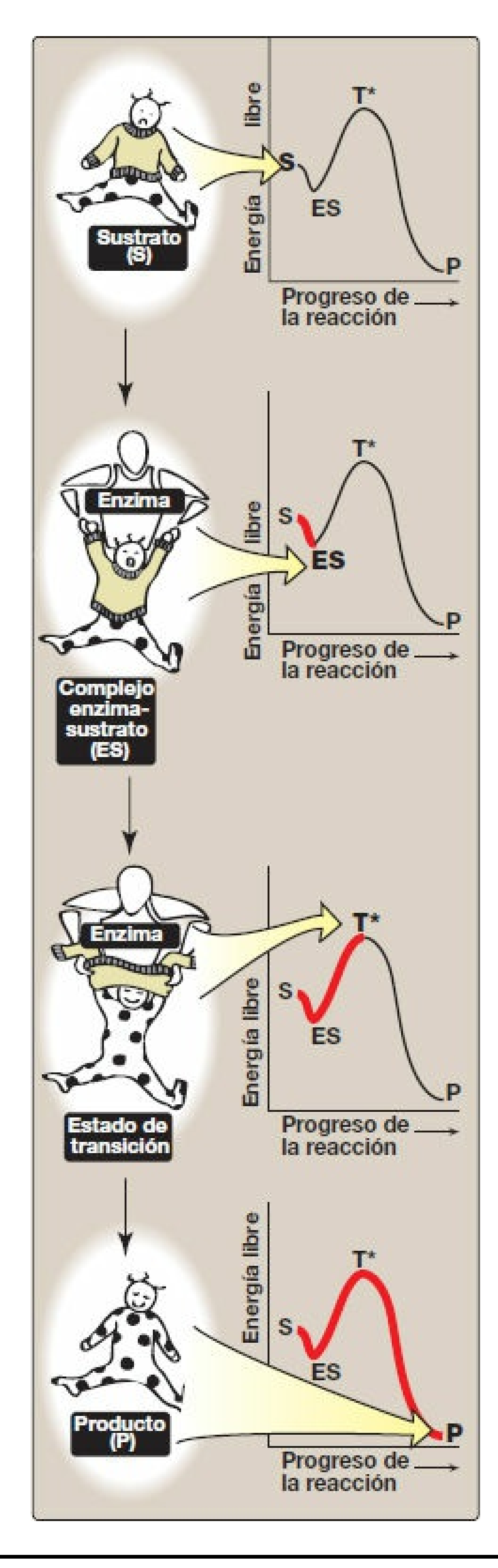


Figura 5-5 Esquema de los cambios de energía que se asocian a la formación de un complejo enzima-sustrato y la posterior formación de un estado de transición.

booksmedicos.org

V. FACTORES QUE AFECTAN A LA VELOCIDAD DE LA REACCIÓN

Las enzimas pueden aislarse de las células y sus propiedades estudiarse en un tubo de ensayo (es decir, *in vitro*). Enzimas diferentes muestran respuestas diferentes a cambios en la concentración del sustrato, la temperatura y el pH. En esta sección se describen los factores que influyen en la velocidad de reacción de las enzimas. Las respuestas enzimáticas a estos factores nos proporcionan pistas valiosas con respecto a cómo funcionan las enzimas en las células vivas (es decir, *in vivo*).

A. Concentración del sustrato

1. **Velocidad máxima:** la tasa o velocidad de una reacción (v) es el número de moléculas de sustrato que se convierte en producto por unidad de tiempo. La velocidad suele expresarse como µmol de producto formado por minuto. La tasa de una reacción catalizada enzimáticamente aumenta con la concentración del sustrato hasta alcanzar una velocidad máxima ($V_{máx}$) (fig. 5-6). La nivelación de la velocidad de la reacción a concentraciones elevadas de sustrato refleja la saturación con sustrato de todos los sitios de unión disponibles en las moléculas de enzima presentes.

2. **Forma hiperbólica de la curva de la cinética enzimática:** la mayoría de las enzimas muestran una cinética de Michaelis-Menten (v. pág. 58), en la cual, la representación de la velocidad de reacción inicial (v_0) frente a la concentración de sustrato ([S]) es hiperbólica (de forma similar a la curva de disociación de oxígeno de la mioglobina; v. pág. 29). Por el contrario, las enzimas alostéricas no siguen la cinética de Michaelis-Menten y muestran frecuentemente una curva sigmoidea (v. pág. 62) cuya forma es similar a la de la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina (v. pág. 29).

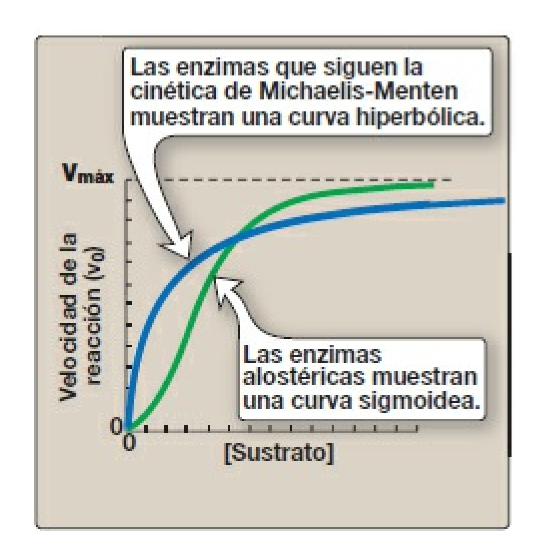


Figura 5-6 Efecto de la concentración del sustrato sobre la velocidad de la reacción.

B. Temperatura

1. **Aumento de la velocidad con la temperatura:** la velocidad de la reacción aumenta con la temperatura hasta que se alcanza una velocidad máxima (fig. 5-7). Este aumento es consecuencia del mayor número de moléculas que tienen energía suficiente como para atravesar la barrera energética y formar los productos de la reacción.

2. **Disminución de la velocidad con temperaturas más elevadas:** un aumento ulterior de la temperatura provoca una disminución de la velocidad de la reacción como consecuencia de la desnaturalización de la enzima inducida por la temperatura (v. fig. 5-7).

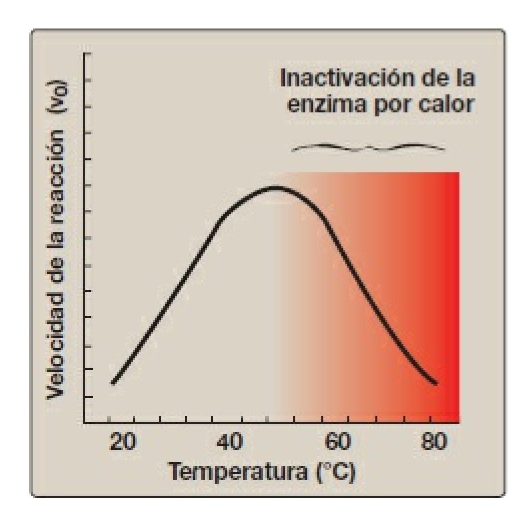


Figura 5-7 Efecto de la temperatura sobre una reacción catalizada enzimáticamente.

> La temperatura óptima para la mayoría de las enzimas humanas está comprendida entre 35 °C y 40 °C. Las enzimas humanas empiezan a desnaturalizarse a temperaturas por encima de 40 °C, pero bacterias termófilas encontradas en las aguas termales tienen temperaturas óptimas de 70 °C.

C. pH

1. **Efecto del pH sobre la ionización del sitio activo:** la concentración de protones (H^+) afecta a la velocidad de reacción de varias formas. En primer lugar, el proceso catalítico suele precisar que la enzima y el sustrato tengan grupos químicos específicos en un estado ionizado o desionizado para interaccionar. Por ejemplo, la actividad catalítica puede precisar que un grupo amino de la enzima esté en la forma protonada (**$–NH_3^+$**). A pH alcalino, este grupo se desprotona y la velocidad de la reacción, por tanto, disminuye.

2. **Efecto del pH sobre la desnaturalización de la enzima:** los valores extremos de

pH también pueden inducir desnaturalización de la enzima, porque la estructura de la molécula proteica catalíticamente activa depende del carácter iónico de las cadenas laterales de los aminoácidos.

3. **pH óptimo variable:** el pH al cual se alcanza la actividad enzimática máxima es diferente para las diferentes enzimas, y a menudo refleja la $[H^+]$ a la cual funciona la enzima en el organismo. Por ejemplo, la actividad máxima de la *pepsina,* una enzima digestiva del estómago, se encuentra a pH 2, mientras que un ambiente tan ácido desnaturaliza otras enzimas, diseñadas para trabajar a pH neutro (fig. 5-8).

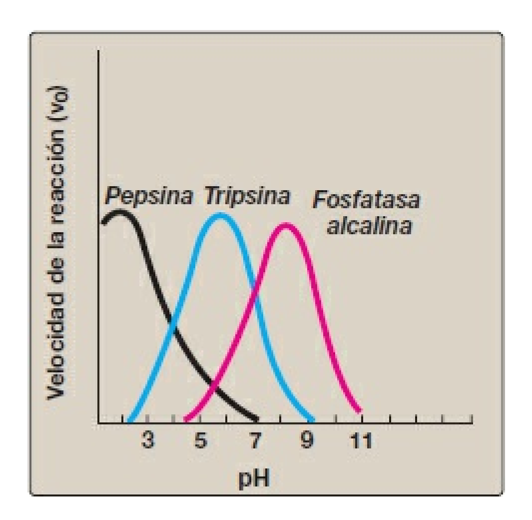


Figura 5-8 Efecto del pH sobre las reacciones catalizadas enzimáticamente.

VI. CINÉTICA DE MICHAELIS-MENTEN

A. Modelo de reacción

Leonor Michaelis y Maude Menten propusieron un modelo simple que explica la mayoría de las características de las reacciones catalizadas por enzimas. En este modelo, la enzima se combina reversiblemente con su sustrato para formar un complejo ES, que posteriormente rinde el producto y permite la regeneración de la enzima libre. El modelo, en el que interviene una molécula de sustrato, se representa a continuación:

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \xrightarrow{k_2} E + P$$

donde S es el sustrato
E es la enzima
ES es el complejo enzima-sustrato
P es el producto
k_1, k_{-1} y k_2 son las constantes de velocidad

B. Ecuación de Michaelis-Menten

La ecuación de Michaelis-Menten describe cómo varía la velocidad de la reacción en función de la concentración del sustrato: donde

$$v_0 = \frac{V_{máx}\,[S]}{K_m + [S]}$$

donde v_0 = velocidad de reacción inicial
$V_{máx}$ = velocidad máxima
K_m = constante de Michaelis = $(k_1 + k_2)/k_1$
$[S]$ = concentración del sustrato

Para obtener la ecuación de velocidad de Michaelis-Menten se consideran las siguientes suposiciones:

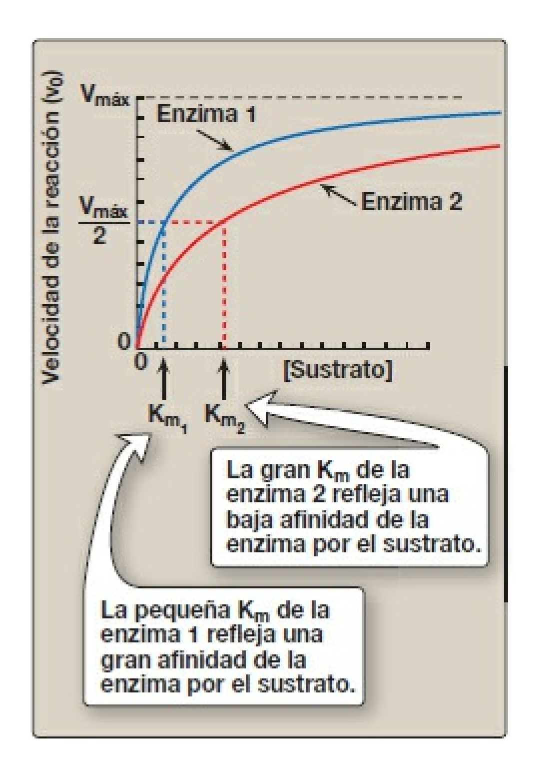


Figura 5-9 Efecto de la concentración de sustrato en las velocidades de la reacción catalizada por dos enzimas: la enzima 1 con una constante de Michaelis (K_m) pequeña y la enzima 2 con una K_m alta. $V_{máx}$, velocidad máxima.

1. **Concentraciones relativas de enzima y sustrato:** la concentración de sustrato ([S]) es mucho mayor que la concentración de enzima ([E]), de modo que el porcentaje de sustrato total unido por la enzima en cualquier momento es pequeño.
2. **Suposición del estado estacionario:** [ES] no cambia con el tiempo (la suposición del estado estacionario), es decir, la velocidad de formación de ES es igual a la de descomposición de ES (a E + S y a E + P). En general, se dice que un intermediario en una serie de reacciones está en estado estacionario cuando su velocidad de síntesis es igual a su velocidad de degradación.

3. **Velocidad inicial:** en el análisis de las reacciones enzimáticas se utilizan las velocidades de reacción iniciales (v_0). Esto significa que la velocidad de la reacción se mide en cuanto se mezclan la enzima y el sustrato. En este momento, la concentración de producto es muy pequeña y, por consiguiente, la velocidad de retrorreacción de producto a sustrato puede ignorarse.

C. Conclusiones importantes

1. **Características de la K_m:** la K_m, la constante de Michaelis, es característica de una enzima y su sustrato concreto, y refleja la afinidad de la enzima por ese sustrato. La K_m es numéricamente igual a la concentración de sustrato a la cual la velocidad de la reacción es igual a ½$V_{máx}$. La K_m no varía con la concentración de la enzima.

   a. **K_m pequeña:** una K_m numéricamente pequeña (baja) refleja una afinidad elevada de la enzima por el sustrato, porque se necesita una baja concentración de sustrato para saturar la mitad de la enzima, es decir, para alcanzar una velocidad que sea la mitad de la $V_{máx}$ (fig. 5-9).

   b. **K_m grande:** una K_m numéricamente grande (elevada) refleja una afinidad baja de la enzima por el sustrato, porque se necesita una concentración elevada de sustrato para saturar la mitad de la enzima.

2. **Relación de la velocidad con la concentración de la enzima:** la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de la enzima a todas las concentraciones de sustrato. Por ejemplo, si la concentración de la enzima se divide por la mitad, la velocidad inicial de la reacción (v_0), así como la $V_{máx}$, se reducen a la mitad del valor original.

3. **Orden de la reacción:** cuando la [S] es mucho menor que la K_m, la velocidad de la reacción es aproximadamente proporcional a la concentración del sustrato (fig. 5-10). Se dice entonces que la velocidad de la reacción es de primer orden con respecto al sustrato. Cuando [S] es mucho mayor que la K_m, la velocidad es constante e igual a la $V_{máx}$. La velocidad de la reacción es entonces independiente de la concentración del sustrato (la enzima es saturada con sustrato) y se dice que la reacción es de orden cero con respecto a la concentración del sustrato (v. fig. 5-10).

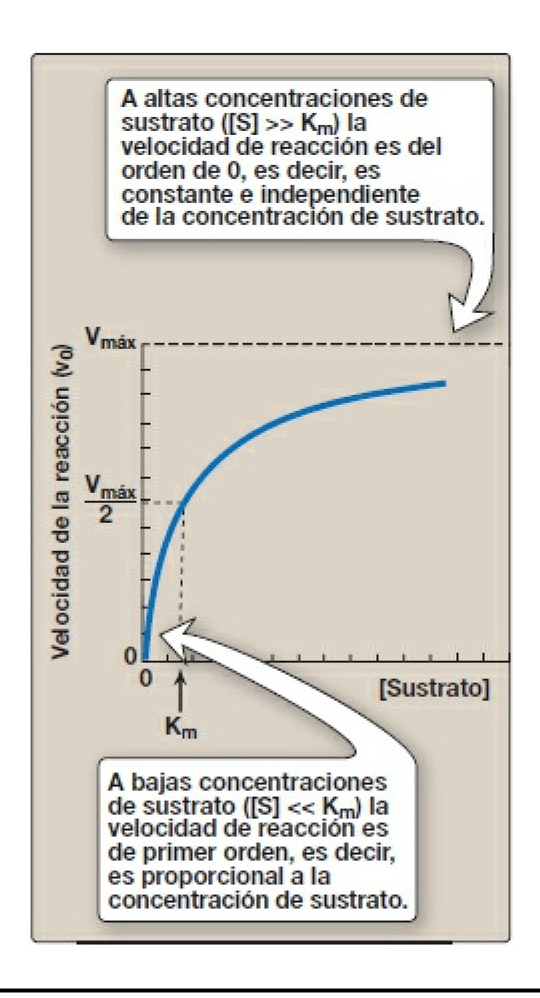


Figura 5-10 Efecto de la concentración del sustrato sobre la velocidad de la reacción para una reacción catalizada por una enzima. K_m, constante de Michaelis; $V_{máx}$, velocidad máxima.

D. Representación de Lineweaver-Burk

Cuando se representa la v_0 con respecto a [S], no siempre es posible determinar en qué momento se ha alcanzado la $V_{máx}$, debido a la pendiente ascendente gradual de la curva hiperbólica a concentraciones de sustrato elevadas. Sin embargo, si se representa $1/v_0$ con respecto a 1/[S], se obtiene una línea recta (fig. 5-11). Esta gráfica, la representación de Lineweaver-Burk (también denominada como representación doble recíproca), puede utilizarse para calcular tanto la K_m como la $V_{máx}$, así como para determinar el mecanismo de acción de los inhibidores enzimáticos.

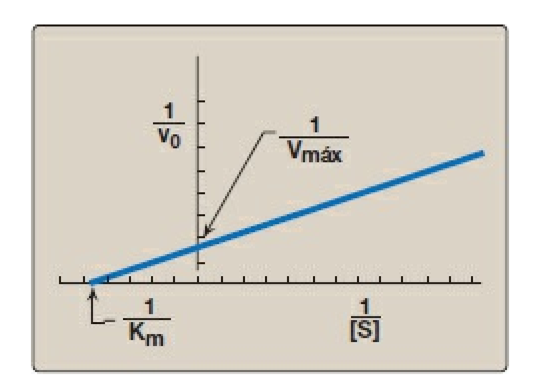


Figura 5-11 Representación de Lineweaver-Burk. K_m, constante de Michaelis; [S], concentración de sustrato; $V_{máx}$, velocidad máxima; v_0, velocidad inicial de la reacción.

1. La ecuación que describe la representación de Lineweaver-Burk es:

$$\frac{1}{v_0} = \frac{K_m}{V_{máx}[S]} + \frac{1}{V_{máx}}$$

donde la intersección en el eje de las *x* es igual a $-1/K_m$ y la intersección en el eje de las *y* es igual a $1/V_{máx}$. [Nota: la pendiente = $K_m/V_{máx}$.]

VII. INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Cualquier sustancia que pueda disminuir la velocidad de una reacción catalizada por una enzima se denomina inhibidor. Los inhibidores pueden ser reversibles o irreversibles. Los inhibidores irreversibles se unen a enzimas por medio de enlaces covalentes. El plomo, por ejemplo, forma enlaces covalentes con el sulfhidrilo de la cadena lateral de cisteína en las proteínas. La *ferroquelatasa,* una enzima que interviene en la síntesis del grupo hemo (v. pág. 279), es inhibida de manera irreversible por el plomo. [Nota: un grupo importante de inhibidores irreversibles son los basados en el mecanismo de acción que son convertidos por la propia enzima a una forma que se une covalentemente a la enzima y por lo tanto la inhiben. También se hace referencia a éstos como inhibidores «suicidas».] Los inhibidores reversibles se unen a las enzimas mediante enlaces no covalentes, de modo que la dilución del complejo enzima-inhibidor provoca la disociación del inhibidor unido reversiblemente y la recuperación de la actividad enzimática. Los dos tipos de inhibición reversible más frecuentes son la inhibición competitiva y la no competitiva.

A. Inhibición competitiva

Este tipo de inhibición se produce cuando el inhibidor se une de manera reversible al mismo sitio que ocuparía normalmente el sustrato y, por consiguiente, compite con el sustrato por ese sitio.

1. **Efecto sobre la $V_{máx}$:** el efecto de un inhibidor competitivo se invierte aumentando la [S]. A una concentración de sustrato suficientemente elevada, la velocidad de la reacción alcanza la $V_{máx}$ observada en ausencia del inhibidor (fig. 5-12).

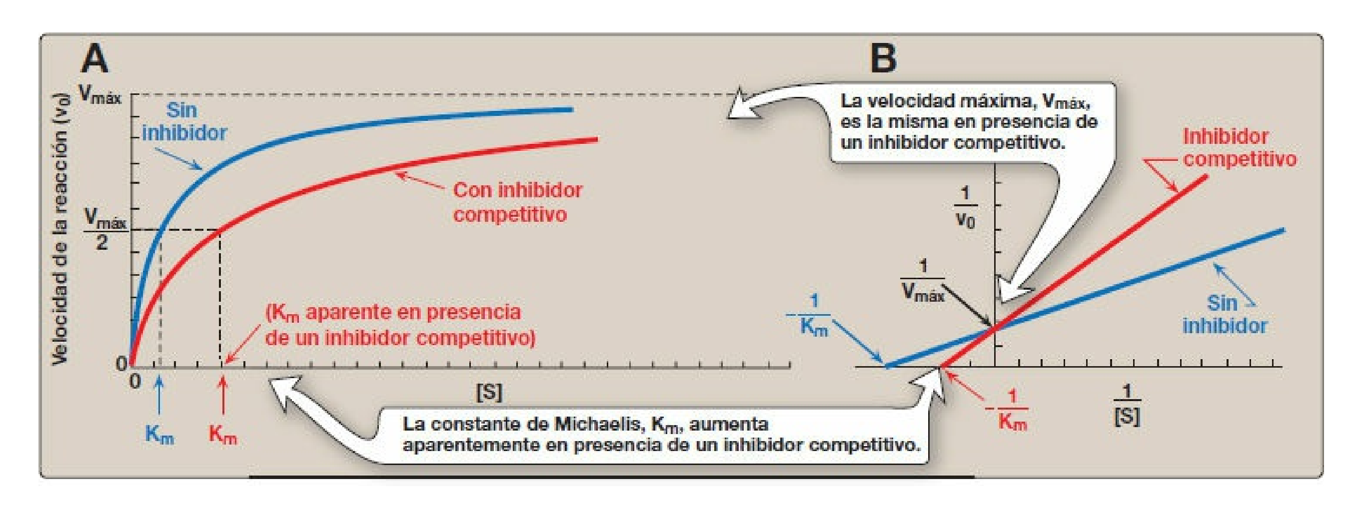


Figura 5-12 A. Representación del efecto de un inhibidor competitivo sobre la velocidad de la reacción frente al sustrato ([S]). **B.** Representación de Lineweaver-Burk de la inhibición competitiva de una enzima.

2. **Efecto sobre la K_m:** un inhibidor competitivo aumenta la K_m aparente para un sustrato determinado. Esto significa que, en presencia de un inhibidor competitivo, se necesita más sustrato para alcanzar ½$V_{máx}$.

3. **Efecto sobre la representación de Lineweaver-Burk:** la inhibición competitiva muestra una representación de Lineweaver-Burk característica en la cual las gráficas de las relaciones inhibida y no inhibida cortan transversalmente en el eje *y* en $1/V_{máx}$ (no se modifica la $V_{máx}$). Las reacciones inhibida y no inhibida muestran diferentes puntos de intersección con el eje de las *x,* lo que indica que la K_m aparente aumenta en presencia del inhibidor competitivo porque $-1/K_m$ se acerca a cero desde un valor negativo (v. fig. 5-12). [Nota: un grupo importante de inhibidores competitivos son los análogos del estado de transición, moléculas estables que se aproximan a la estructura del estado de transición y, por lo tanto, se unen a la enzima con una mayor afinidad que el sustrato.]

4. **Estatinas como ejemplos de inhibidores competitivos:** este grupo de sustancias antihiperlipidémicas inhibe de manera competitiva el paso limitante (más lento) en la biosíntesis de colesterol. Esta reacción está catalizada por la *hidroximetilglutaril-CoA reductasa* (*HMGCoA reductasa;* v. pág. 220). Las estatinas, como la atorvastatina y la pravastatina, son análogos estructurales del sustrato natural de esta enzima y compiten eficazmente para inhibir la *HMG-CoA reductasa.* De este modo, inhiben la síntesis *de novo* del colesterol, reduciendo así los niveles plasmáticos de colesterol (fig. 5-13).

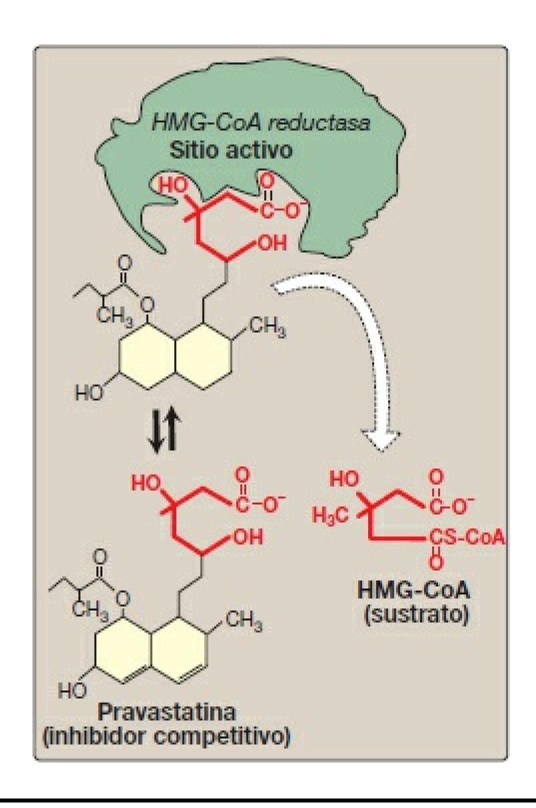


Figura 5-13 La pravastatina compite con la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) por el sitio activo de la *HMG-CoA reductasa*.

B. Inhibición no competitiva

Este tipo de inhibición se reconoce por su efecto característico sobre la $V_{máx}$ (fig. 5-14). Se produce inhibición no competitiva cuando el inhibidor y el sustrato se unen a sitios diferentes de la enzima. El inhibidor no competitivo puede unirse o bien a la enzima libre o bien al complejo ES, impidiendo así que se produzca la reacción (fig. 5-15).

1. **Efecto sobre la $V_{máx}$:** la inhibición no competitiva no puede evitarse aumentando la concentración de sustrato. Por tanto, los inhibidores no competitivos disminuyen la $V_{máx}$ aparente de la reacción.

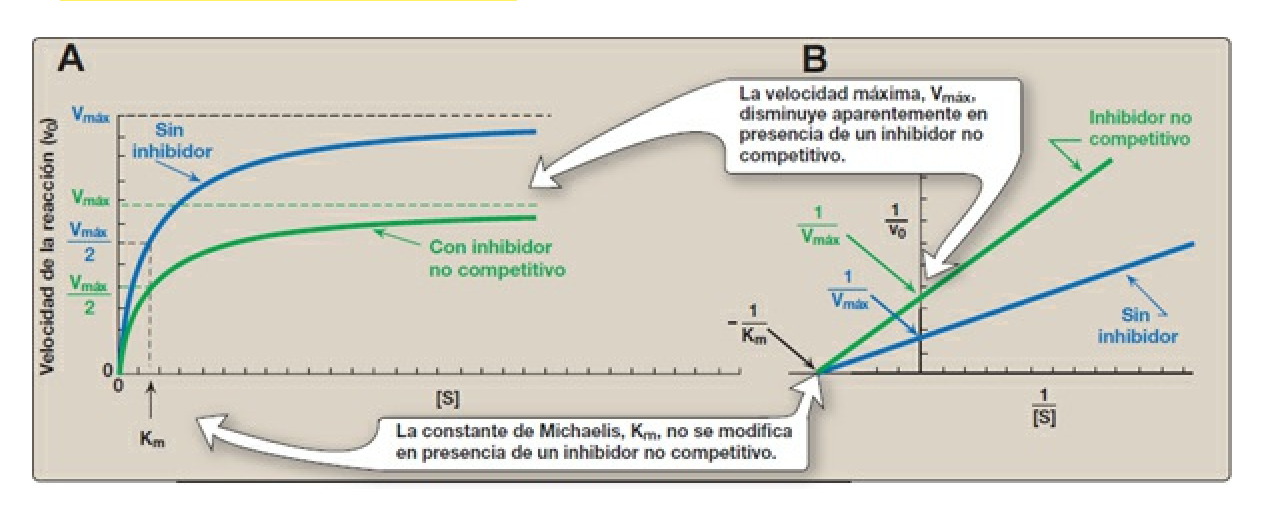


Figura 5-14 A. Representación del efecto de un inhibidor no competitivo sobre la velocidad de la reacción frente al sustrato ([S]). **B.** Representación de Lineweaver-Burk de la inhibición no competitiva de una enzima.

2. **Efecto sobre la K_m:** los inhibidores no competitivos no interfieren en la unión del sustrato a la enzima. Por tanto, la enzima muestra la misma K_m en presencia o en ausencia del inhibidor no competitivo.

3. **Efecto sobre la representación de Lineweaver-Burk:** la inhibición no competitiva se diferencia fácilmente de la inhibición competitiva representando $1/v_0$ frente a 1/[S] y observando que la $V_{máx}$ aparente disminuye en presencia de un inhibidor no competitivo, mientras que la K_m no se modifica (v. fig. 5-14). [Nota: el oxipurinol, un metabolito del fármaco alopurinol, es un inhibidor no competitivo de la *xantina oxidasa,* una enzima de la degradación de la purina (v. pág. 301).]

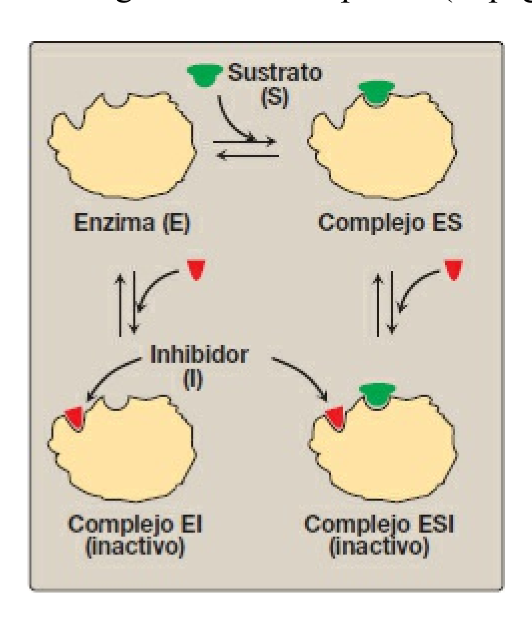


Figura 5-15 Un inhibidor no competitivo se une tanto a la enzima libre como al complejo enzima-sustrato (ES).

C. Fármacos que actúan como inhibidores enzimáticos

Al menos la mitad de los 10 fármacos prescritos con más frecuencia en Estados Unidos actúan como inhibidores enzimáticos. Por ejemplo, los antibióticos β-lactámicos tan generalizados, como la penicilina y la amoxicilina, actúan inhibiendo enzimas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana. Los fármacos también pueden actuar inhibiendo reacciones extracelulares. Esto es ilustrado por los inhibidores de la *enzima convertidora de la angiotensina (ECA),* los cuales reducen la presión arterial bloqueando la enzima que escinde la angiotensina I para formar el potente vasoconstrictor angiotensina II. Estos fármacos, entre los que se cuentan el captopril, el enalapril y el lisinopril, provocan vasodilatación y, por tanto, una reducción consecutiva de la presión arterial. La aspirina (ácido acetilsalicílico), un fármaco que se vende sin receta, inhibe irreversiblemente la síntesis de prostaglandina

y tromboxano (v. pág. 214).

VIII. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

La regulación de la velocidad de reacción de las enzimas es esencial para que un organismo coordine sus numerosos procesos metabólicos. Las tasas de la mayoría de las enzimas responden a cambios en la concentración del sustrato, porque el nivel intracelular de muchos sustratos se encuentra en el intervalo de la K_m. Por tanto, un aumento de la concentración del sustrato induce un aumento de la velocidad de la reacción, que tiende a devolver la concentración del sustrato a su nivel normal. Además, algunas enzimas con funciones reguladoras especializadas responden a efectores alostéricos y/o a modificación covalente, o muestran velocidades alteradas de la síntesis (o degradación) de la enzima cuando se modifican las condiciones fisiológicas.

A. Regulación de enzimas alostéricas

Las enzimas alostéricas están reguladas por moléculas denominadas efectores que se unen de manera no covalente a un sitio distinto del sitio activo. Estas enzimas casi siempre están compuestas por múltiples subunidades, y el sitio regulador (alostérico) al que se une el efector es distinto del sitio de unión al sustrato y puede localizarse en una subunidad que por sí misma no es catalítica. Los efectores que inhiben la actividad enzimática se denominan efectores negativos, mientras que aquellos que aumentan la actividad enzimática se denominan efectores positivos. Los efectores positivos y los negativos pueden influir en la afinidad de la enzima por el sustrato ($K_{0,5}$), pueden modificar la actividad catalítica máxima de la enzima ($V_{máx}$), o pueden hacer ambas cosas (fig. 5-16). [Nota: las enzimas alostéricas con frecuencia catalizan el paso en cuestión al principio de la vía.]

1. **Efectores homótropos:** cuando el propio sustrato actúa como efector, se dice que el efecto es homótropo. Es mucho más frecuente que un sustrato alostérico funcione como efector positivo. En tal caso, la presencia de una molécula de sustrato en un lugar de la enzima intensifica las propiedades catalíticas de los otros lugares de unión del sustrato, es decir, sus sitios de unión muestran cooperatividad. Estas enzimas exhiben una curva sigmoidea cuando se representa la velocidad de reacción (v_0) frente a la concentración del sustrato ([S]), tal como se muestra en la figura 5-16. Esto contrasta con la curva hiperbólica característica de las enzimas que siguen la cinética de Michaelis-Menten, como se comentó previamente. [Nota: el concepto de cooperatividad de unión del sustrato es análogo al de unión del oxígeno a la hemoglobina (v. pág. 29).]

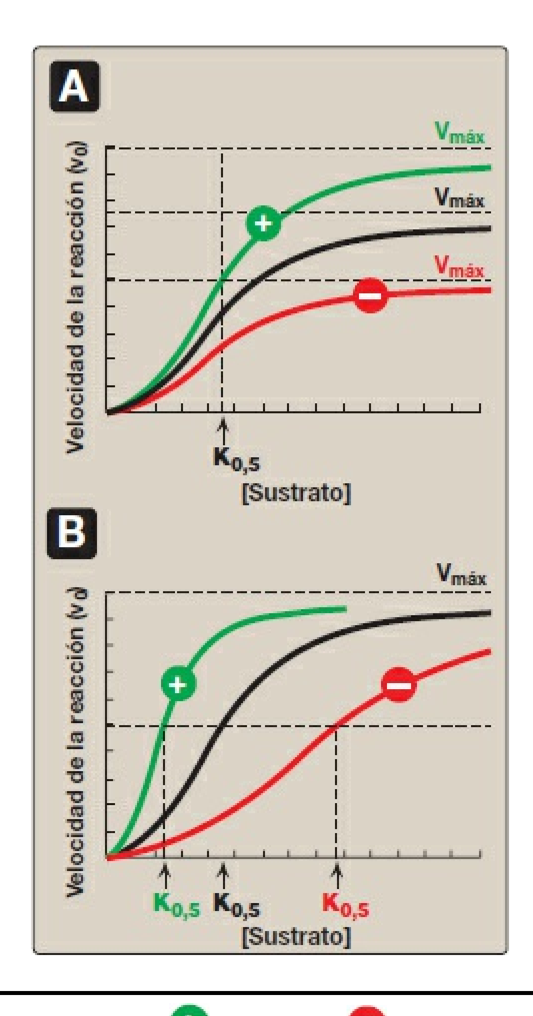


Figura 5-16 Efectos de los efectores negativos ⊕ o positivos ⊖ en una enzima alostérica. **A.** Está alterada la $V_{máx}$. **B.** Está alterada la concentración del sustrato que proporciona la velocidad semimáxima ($K_{0,5}$).

2. **Efectores heterótropos:** el efector puede ser diferente del sustrato, en cuyo caso el efecto se dice que es heterótropo. Por ejemplo, consideremos la retroinhibición mostrada en la figura 5-17. La enzima que convierte D en E tiene un sitio alostérico al que se une el producto final, G. Si la concentración de G aumenta (p. ej., porque no se utiliza con la misma rapidez con la que se sintetiza), se inhibe normalmente la primera etapa irreversible exclusiva de esa vía. La retroinhibición proporciona a la célula cantidades apropiadas de un producto que necesita mediante la regulación del flujo de las moléculas de sustrato a través de la vía que sintetiza dicho producto. Los efectores heterótropos son frecuentes. Por ejemplo, la enzima glucolítica *fosfofructocinasa-1* es inhibida alostéricamente por el citrato, que no es un sustrato de la enzima (v. pág. 99).

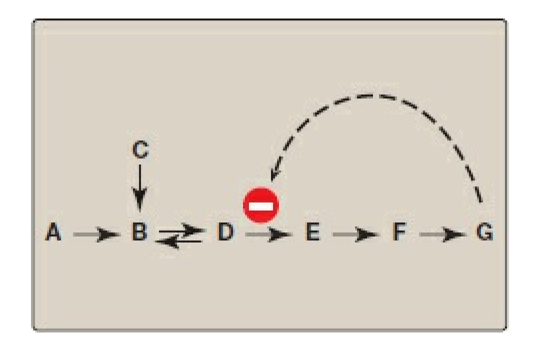


Figura 5-17 Inhibición por retroalimentación de una vía metabólica.

B. Regulación de las enzimas mediante modificación covalente

Muchas enzimas pueden ser reguladas mediante modificación covalente, a menudo, mediante la adición o la extracción de grupos fosfato de residuos de serina, treonina o tirosina específicos de la enzima. La fosforilación de la proteína se reconoce como una de las vías principales por medio de las cuales se regulan los procesos celulares. [Nota: la fosforilación proteínica viene mediada por señales hormonales (v. pág. 132).]

1. **Fosforilación y desfosforilación:** las reacciones de fosforilación son catalizadas por una familia de enzimas denominadas *proteína cinasas* que utilizan el ATP como un donante de fosfatos. Los grupos fosfato son retirados de las enzimas fosforiladas por la acción de *fosfoproteinfosfatasas* (fig. 5-18).

2. **Respuesta de las enzimas a la fosforilación:** dependiendo de la enzima específica, la forma fosforilada puede ser más o menos activa que la forma no fosforilada. Por ejemplo, la fosforilación de la *glucógeno fosforilasa* (una enzima que degrada el glucógeno) aumenta su actividad, mientras que la de la *glucógeno sintasa* (una enzima que sintetiza el glucógeno) disminuye su actividad (v. pág. 132).

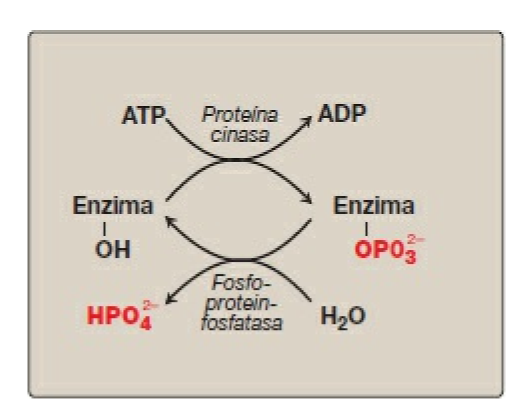


Figura 5-18 Modificación covalente mediante la adición y retirada de grupos fosfato. [Nota: el HPO_4^{2-} puede representarse como P_i.]

C. Inducción y represión de la síntesis enzimática

Los mecanismos reguladores que se acaban de describir modifican la actividad de las

moléculas de enzima existentes. Sin embargo, las células también pueden regular la cantidad de enzima presente alterando su velocidad de degradación o, más a menudo, su velocidad de síntesis. El aumento (inducción) o la disminución (represión) de la síntesis de enzimas inducen una alteración en la población total de sitios activos. Las enzimas sujetas a regulación de síntesis suelen ser las que se necesitan en una sola etapa del desarrollo o en condiciones fisiológicas seleccionadas. Por ejemplo, niveles elevados de insulina como consecuencia de una glucemia elevada provocan un aumento de la síntesis de las enzimas fundamentales que intervienen en el metabolismo de la glucosa (v. pág. 105). Por el contrario, las enzimas en uso constante no suelen estar reguladas por alteración de su velocidad de síntesis. Las alteraciones de los niveles enzimáticos como consecuencia de inducción o represión de la síntesis proteica son lentas (de horas a días), en comparación con los cambios de la actividad enzimática regulados de manera alostérica o covalente, que ocurren en cuestión de segundos a minutos. En la figura 5-19 se resumen las vías comunes de regulación de la actividad enzimática.

ACONTECIMIENTO REGULADOR	EFECTOR HABITUAL	RESULTADOS	TIEMPO NECESARIO PARA EL CAMBIO
Disponibilidad del sustrato	Sustrato	Cambio en la velocidad (v_0)	Inmediato
Inhibición por el producto	Producto	Cambio en $V_{máx}$ y/o la K_m	Inmediato
Control alostérico	Producto final	Cambio en $V_{máx}$ y/o la $K_{0,5}$	Inmediato
Modificación covalente	Otra enzima	Cambio en $V_{máx}$ y/o la K_m	De inmediato a minutos
Síntesis o degradación de la enzima	Hormona o metabolito	Cambio en la cantidad de enzima	De horas a días

Figura 5-19 Mecanismos de regulación de la actividad enzimática. [Nota: la inhibición por producto final de la vía también se conoce como retroinhibición.]

IX. ENZIMAS EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las enzimas plasmáticas pueden clasificarse en dos grupos principales. En primer lugar, un grupo relativamente pequeño de enzimas son segregadas activamente a la sangre por ciertos tipos de células. Por ejemplo, el hígado segrega cimógenos (precursores inactivos) de las enzimas que intervienen en la coagulación sanguínea. En segundo lugar, se libera un gran número de especies enzimáticas de las células durante el recambio celular normal. Estas enzimas funcionan casi siempre dentro de la célula y no tienen uso fisiológico en el plasma. En las personas sanas, los niveles de estas enzimas son bastante constantes y representan un estado estacionario en el cual su tasa de liberación al plasma desde las células dañadas se equilibra con una velocidad igual de retirada del plasma. El aumento de la concentración plasmática de estas enzimas puede indicar una lesión tisular (fig. 5-20).

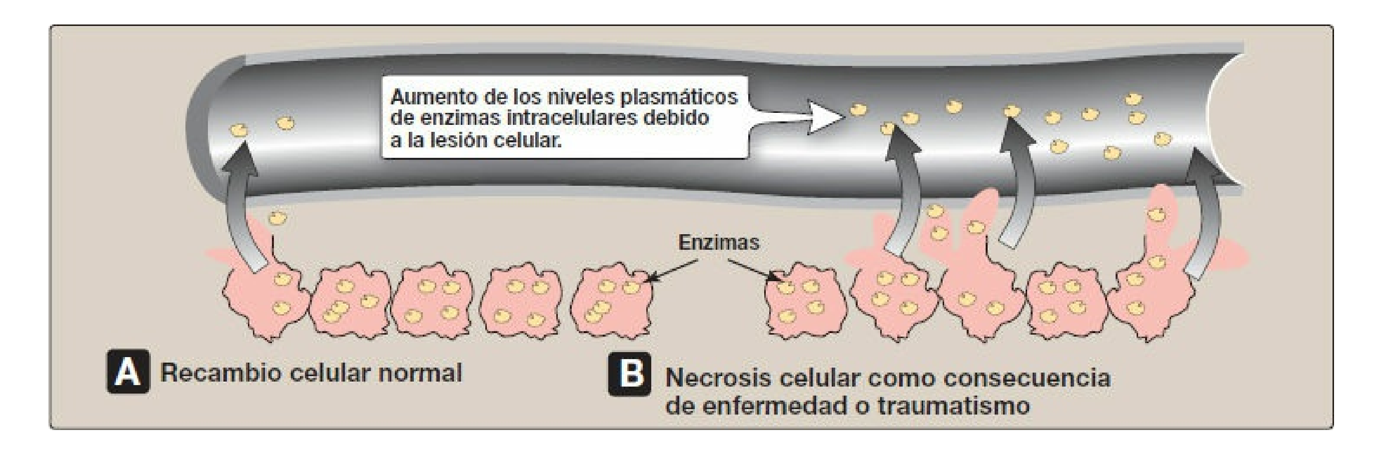


Figura 5-20 Liberación de enzimas de células normales y enfermas o que han sufrido alguna lesión.

> El plasma es la parte líquida, no celular, de la sangre. En los análisis de laboratorio de determinación de la actividad enzimática se utiliza más a menudo el suero, que se obtiene mediante centrifugación de la sangre completa después de dejar que coagule. El plasma es un líquido fisiológico, mientras que el suero se prepara en el laboratorio.

A. Alteración de los niveles plasmáticos de enzimas en la enfermedad

Muchas enfermedades que causan lesión tisular provocan un aumento de la liberación de enzimas intracelulares al plasma. Las actividades de muchas de esas enzimas se determinan sistemáticamente con fines diagnósticos en enfermedades de los tejidos cardíaco, hepático, muscular esquelético y de otros tejidos. El nivel de la actividad enzimática específica en el plasma suele mostrar relación con la extensión de la lesión tisular. Por tanto, para evaluar el pronóstico del paciente, a menudo es útil determinar el grado de elevación de una actividad enzimática concreta en el plasma.

B. Enzimas plasmáticas como herramientas diagnósticas

Algunas enzimas muestran una actividad relativamente elevada tan sólo en uno o en unos pocos tejidos. La presencia de niveles elevados de esas enzimas en el plasma refleja, pues, una lesión en el tejido correspondiente. Por ejemplo, la enzima *alanina aminotransferasa* (*ALT;* v. pág. 250) es abundante en el hígado. La aparición de niveles elevados de esta enzima en el plasma señala una posible lesión del tejido hepático. [Nota: la medición de *ALT* es parte de la batería de pruebas del funcionamiento hepático.] Aumentos en los niveles plasmáticos de las enzimas con una distribución tisular amplia proporcionan una indicación menos específica del sitio de lesión celular y limitan su valor diagnóstico.

C. Isoenzimas y enfermedades cardíacas

Las isoenzimas (también llamadas isozimas) son enzimas que catalizan la misma reacción. Sin embargo, no tienen necesariamente las mismas propiedades físicas

debido a diferencias genéticamente determinadas en la secuencia de aminoácidos. Por esta razón, las isoenzimas pueden contener cantidades diferentes de aminoácidos con carga y, por consiguiente, pueden separarse unas de otras mediante electroforesis (fig. 5-21). Órganos diferentes contienen a menudo proporciones características de isoenzimas diferentes. El patrón de isoenzimas encontrado en el plasma puede, por consiguiente, servir como un medio de identificación del punto de lesión tisular. Por ejemplo, normalmente se determinan los niveles plasmáticos de *creatina cinasa (CK)* en el diagnóstico del infarto de miocardio. Son especialmente útiles cuando el electrocardiograma es difícil de interpretar, por ejemplo cuando ha habido episodios previos de cardiopatías.

1. **Estructura cuaternaria de las isoenzimas:** muchas isoenzimas contienen diferentes subunidades en diversas combinaciones. Por ejemplo, la *CK* aparece como tres isoenzimas. Cada isoenzima consiste en un dímero compuesto por dos polipéptidos (denominados subunidades B y M) asociados en una de tres combinaciones: *CK1* = BB, *CK2* = MB y *CK3* = MM. Cada isoenzima muestra una movilidad electroforética característica (v. fig. 5-21). [Nota: virtualmente toda la *CK* en el cerebro es la isoforma BB, mientras que en el músculo esquelético es MM. En el músculo cardíaco, alrededor de un tercio es MB y el resto es MM.]

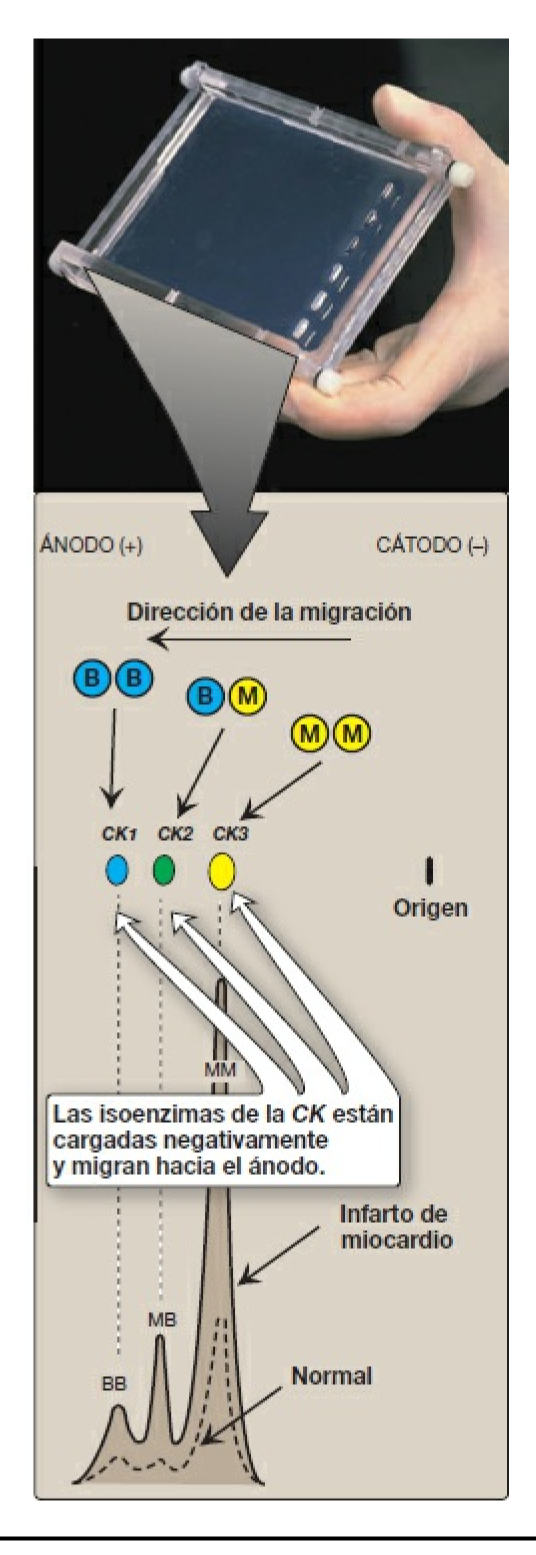


Figura 5-21 Estructura de subunidades, movilidad electroforética y actividad enzimática de las isoenzimas de la *creatina cinasa (CK)*.

2. **Diagnóstico del infarto de miocardio:** en el diagnóstico de infarto de miocardio se utiliza la medición de los valores sanguíneos de proteínas con especificidad cardíaca (biomarcadores) porque el músculo miocárdico es el único tejido que contiene más del 5 % de la actividad *CK* total en forma de la isoenzima *CK2* (MB). La aparición

de esta isoenzima híbrida en el plasma es prácticamente específica del infarto de miocardio. Después de un infarto agudo del miocardio, aparece *CK2* aproximadamente de 4 h a 8 h tras el comienzo del dolor torácico, alcanza un máximo de actividad aproximadamente a las 24 h y vuelve a su valor basal después de 48 h a 72 h (fig. 5-22). La troponina T y la troponina I son proteínas reguladoras que intervienen en la contractilidad del miocardio. Se liberan también en el plasma en respuesta a la lesión cardíaca. La troponina cardíaca I (Tncl) es muy sensible y específica para la lesión del tejido cardíaco. Aparece en el plasma al cabo de 4 h a 6 h después de un infarto de miocardio, alcanza su valor máximo en 8 h a 28 h y se mantiene elevada durante 3 a 10 días. La elevación de las Tnc, junto con los síntomas clínicos y los cambios característicos en el electrocardiograma, se considera actualmente el criterio de referencia para el diagnóstico de un infarto de miocardio.

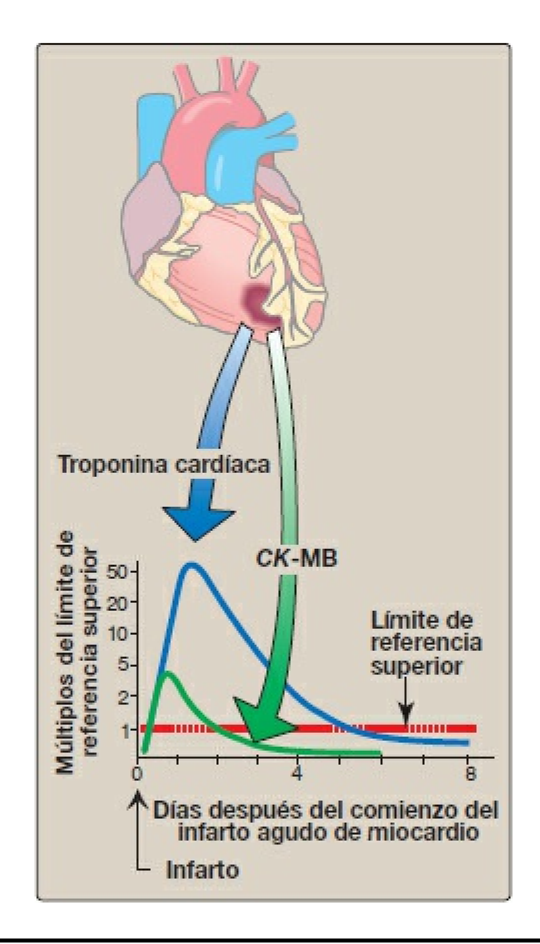


Figura 5-22 Aparición de la isoenzima MB de la *creatina cinasa* (*CK*-MB) y de troponina cardíaca en el plasma después del infarto de miocardio.

X. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Las enzimas son **catalizadores proteicos** que aumentan la velocidad de una reacción química reduciendo la energía del estado de transición (fig. 5-23). Las

enzimas no se consumen durante la reacción que catalizan. Las moléculas enzimáticas contienen una bolsa o hendidura especial denominada **sitio activo.** Éste contiene cadenas laterales de aminoácidos que participan en la unión del sustrato y la catálisis. El sustrato se une al sitio activo formando un **complejo enzima-sustrato (ES).** Se cree que la unión causa un cambio conformacional en la enzima (ajuste inducido) que permite la catálisis. El ES se convierte en enzima-producto (EP), que se disocia luego en la enzima y el producto. Una enzima permite que una reacción transcurra con rapidez en las condiciones que prevalecen en la célula proporcionando una **vía de reacción alternativa** con una **menor energía libre de activación.** La enzima no cambia las energías libres de los reactantes ni de los productos y, por tanto, no cambia el equilibrio de la reacción. La mayoría de las enzimas muestran **cinéticas de Michaelis-Menten,** y una representación de la **velocidad inicial de la reacción (v_0)** frente a la **concentración del sustrato ([S])** tiene una forma **hiperbólica** similar a la curva de disociación del oxígeno de la mioglobina. Cualquier sustancia que pueda disminuir la velocidad de dichas reacciones catalizadas enzimáticamente se denomina inhibidor. Los dos tipos más comunes de inhibición reversible son la **competitiva** (que **aumenta** la **K_m aparente**) y la **no competitiva** (que **reduce** la **$V_{máx}$ aparente**). Por el contrario, las **enzimas alostéricas de subunidades múltiples** muestran a menudo una **curva sigmoidea** de forma similar a la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina. Catalizan el **paso limitante** (más lento) de una vía. Las enzimas alostéricas son reguladas por moléculas denominadas **efectores,** que se unen de manera no covalente a un sitio distinto del sitio activo. Los efectores pueden ser **positivos** (aceleran la reacción catalizada por la enzima) o **negativos** (disminuyen la velocidad de la reacción). Un efector alostérico puede alterar la afinidad de la enzima por su sustrato, modificar la actividad catalítica máxima de la enzima, o ambas cosas. Las enzimas también pueden ser reguladas por modificación covalente, y por cambios en la velocidad de síntesis o de degradación. Las enzimas tienen valor diagnóstico y terapéutico en medicina.

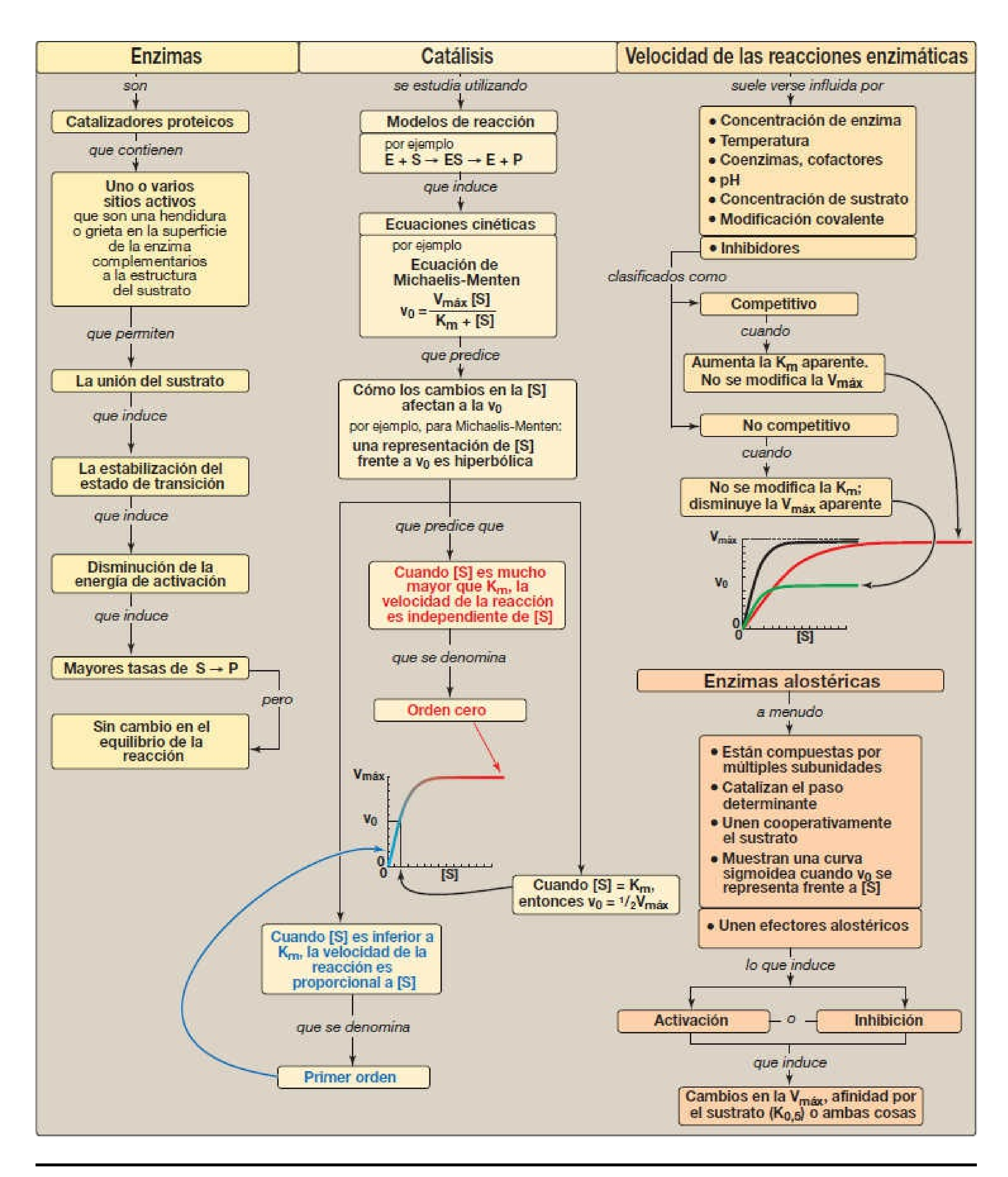


Figura 5-23 Mapa conceptual sobre las enzimas. E, enzima; K_m, constante de Michaelis; $K_{0,5}$, concentración de sustrato que da la mitad de la velocidad máxima; P, producto; S, sustrato; [S], concentración de sustrato; v_0, velocidad inicial; $V_{máx}$, velocidad máxima.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

5.1 En los casos de envenenamiento con etilenglicol y su acidosis metabólica característica, el tratamiento consiste en la corrección de la acidosis, la eliminación de cualquier resto de etilenglicol y la administración de un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (ADH), la enzima que oxida el etilenglicol a los ácidos orgánicos que provocan la acidosis. El etanol suele ser el inhibidor que se administra para tratar el envenenamiento por etilenglicol. A la derecha se muestran los resultados de experimentos en los que se ha utilizado ADH con y sin etanol. Según estos datos, ¿qué tipo de inhibición causa el etanol?

A. Competitiva.

B. Retroinhibición o autorregulación negativa.

C. Irreversible.

D. No competitiva.

Respuesta correcta = A. Un inhibidor competitivo aumenta la K_m aparente para un sustrato determinado. Esto significa que, en presencia de un inhibidor competitivo, se necesita más sustrato para alcanzar la mitad de la $V_{máx}$. El efecto de un inhibidor competitivo se revierte aumentando la concentración de sustrato [S]. A una [S] suficientemente elevada, la velocidad de reacción alcanza la $V_{máx}$ observada en ausencia del inhibidor.

5.2 La ADH precisa dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD^+) para su actividad catalítica. En la reacción catalizada por la ADH, un alcohol es oxidado a aldehído conforme el NAD^+ es reducido a NADH y se disocia de la enzima. El NAD^+ funciona como un/una:

A. Apoenzima.

B. Coenzima-cosustrato.

C. Coenzima-grupo prostético.

D. Cofactor.

E. Efector heterótropo.

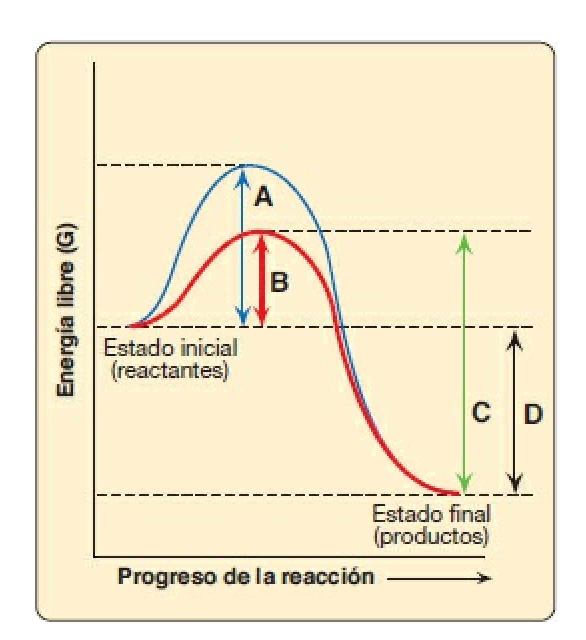
Para las preguntas 5.3 y 5.4, utilice el gráfico que hay en la parte inferior, en el que se muestran los cambios en la energía libre cuando un reactante se convierte en producto en presencia y ausencia de una enzima. Seleccionar la letra que mejor representa:

Respuesta correcta = B. Las coenzimas cosustratos son moléculas orgánicas pequeñas que se asocian transitoriamente con una enzima y dejan la enzima modificada. Las coenzimasgrupos prostéticos son moléculas orgánicas pequeñas que se asocian permanentemente con una enzima y que la enzima devuelve a su

estado original. Los cofactores son iones metálicos. Los efectores heterótropos no son sustratos.

5.3 La energía libre de activación de la reacción catalizada.

5.4 La energía libre de la reacción.



Concentración de sustrato con etanol	Velocidad de la reacción (mol/l/s)	Concentración de sustrato sin etanol	Velocidad de la reacción (mol/l/s)
5 mM	3×10^{-7}	5 mM	8×10^{-7}
10 mM	5×10^{-7}	10 mM	$1{,}2 \times 10^{-6}$
20 mM	$1{,}0 \times 10^{-6}$	20 mM	$1{,}8 \times 10^{-6}$
40 mM	$1{,}6 \times 10^{-6}$	40 mM	$1{,}9 \times 10^{-6}$
80 mM	$2{,}0 \times 10^{-6}$	80 mM	$2{,}0 \times 10^{-6}$

Respuestas correctas = B; D. Las enzimas (biocatalistas) proporcionan una vía de reacción alternativa con una menor energía libre de activación. Sin embargo, no cambian la energía libre del reactivo o el producto. A es la energía libre de la reacción no catalizada. C es la energía libre de la reacción inversa catalizada.

SECCIÓN II:

Bioenergética y metabolismo de los hidratos de carbono

Bioenergética y fosforilación oxidativa

6

I. VISIÓN GENERAL

La bioenergética describe la transferencia y la utilización de energía en los sistemas biológicos. Hace uso de algunas ideas básicas del campo de la termodinámica, en particular el concepto de energía libre. Los cambios de energía libre proporcionan una medida de la viabilidad energética de una reacción química y, por consiguiente, pueden permitir predecir si una reacción o proceso puede tener lugar. La bioenergética se ocupa sólo de los estados de energía inicial y final de los componentes de la reacción, no del mecanismo ni del tiempo necesario para que tenga lugar el cambio químico (la velocidad). Brevemente, la bioenergética predice si un proceso es posible, mientras que la cinética mide la velocidad a la que se produce la reacción (v. pág. 54).

II. ENERGÍA LIBRE

La dirección y el alcance al que se produce una reacción química vienen determinados por el grado de cambio de dos factores durante la reacción. Estos son la entalpía (ΔH, una medida del cambio en el contenido de calor de los reactantes y los productos) y la entropía (ΔS, una medida del cambio de aleatoriedad o desorden de reactantes y productos; fig. 6-1). Ninguna de estas variables termodinámicas es suficiente por sí misma para determinar si la reacción química tendrá lugar espontáneamente en la dirección en la que está escrita. Sin embargo, cuando se combinan matemáticamente (v. fig. 6-1), la entalpía y la entropía pueden usarse para definir una tercera variable, la energía libre (G), que predice la dirección en la que tendrá lugar espontáneamente una reacción.

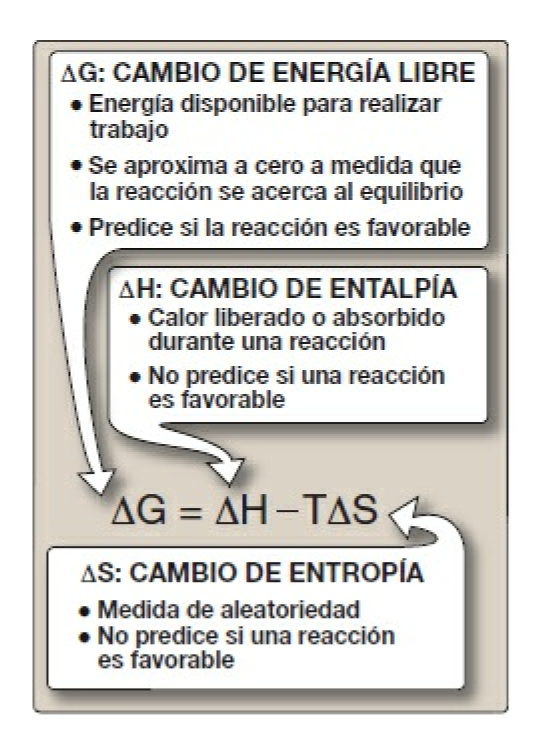


Figura 6-1 Relación entre cambios de energía libre (G), entalpía (H) y entropía (S). T es la temperatura absoluta en Kelvin (K): K = °C + 273.

III. CAMBIO DE ENERGÍA LIBRE

El cambio de energía libre se representa de dos formas, ΔG y ΔG^0. La primera, ΔG (sin el superíndice «0»), representa el cambio de energía libre y, por tanto, la dirección de una reacción a cualquier concentración especificada de productos y reactantes. AG es, pues, una variable. Esto contrasta con la variación de energía libre estándar, ΔG^0 (con el superíndice «0»), que es el cambio de energía cuando reactantes y productos están en una concentración de 1 mol/l. [Nota: se supone que la concentración de protones es 10^{-7} mol/l (es decir, pH = 7). Esto puede indicarse con un signo de prima ('), por ejemplo, ΔG^{0}'.] Aunque ΔG^0, una constante, representa cambios de energía a estas concentraciones no fisiológicas de reactantes y productos, resulta no obstante útil para comparar los cambios de energía de diferentes reacciones. Además, ΔG^0 puede determinarse fácilmente a partir de mediciones de la constante de equilibrio (v. pág. 72). En este apartado se resume el uso de ΔG, y el ΔG^0 se describe en la página 71.

A. Signo de ΔG y dirección de una reacción

El ΔG puede utilizarse para predecir la dirección de una reacción a temperatura y presión constantes. Consideremos la reacción:

$$A \rightleftarrows B$$

1. **ΔG negativo:** si ΔG es negativo, hay una pérdida neta de energía, y la reacción se

produce espontáneamente en la dirección en que está escrita (es decir, A se convierte en B) tal como se muestra en la figura 6-2 A. Se dice que la reacción es exergónica.

2. **ΔG positivo:** si ΔG es positivo, hay una ganancia neta de energía, y la reacción no se produce espontáneamente desde B hasta A (fig. 6-2 B). Debe añadirse energía al sistema para hacer que la reacción vaya desde B hasta A. Se dice que la reacción es endergónica.

3. **ΔG es cero:** si ΔG = 0, los reactantes están en equilibrio. [Nota: cuando una reacción se produce espontáneamente (es decir, se pierde energía libre), la reacción continúa hasta que ΔG alcanza el valor cero y se establece el equilibrio.]

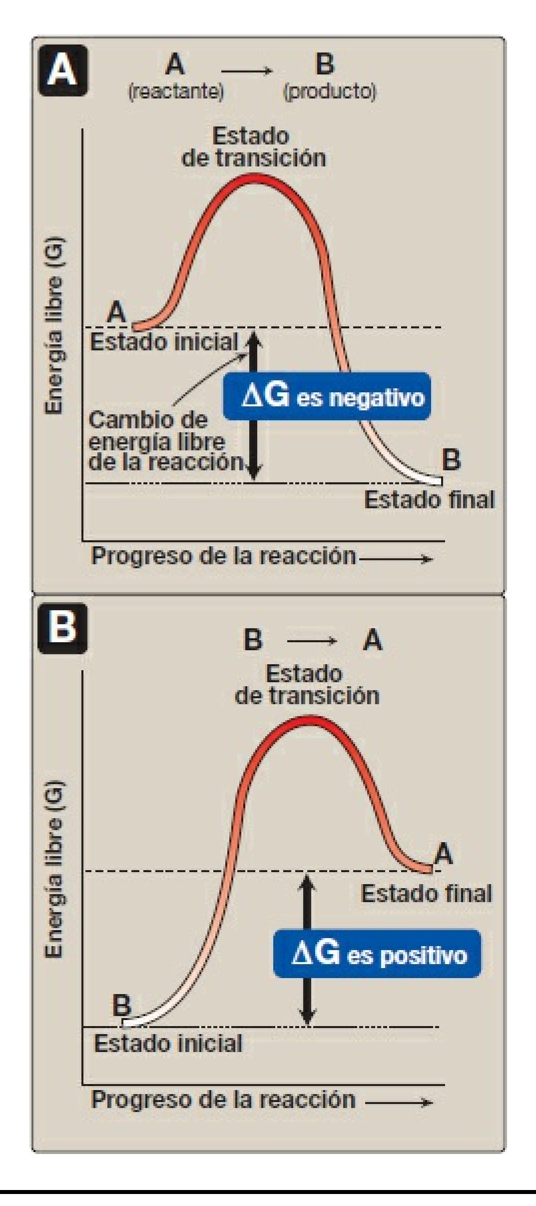


Figura 6-2 Cambio de energía libre (ΔG) durante una reacción. **A.** El producto tiene una energía libre (G) más baja que el reactante. **B.** El producto tiene una energía libre más alta que el reactante.

B. ΔG de las reacciones directas e inversas

La energía libre de la reacción directa hacia delante (A → B) es de igual magnitud pero de signo opuesto a la de la reacción inversa (hacia atrás) (B → A). Por ejemplo, si ΔG de la reacción directa es −5 kcal/mol, el cambio de energía libre de la reacción inversa es +5 kcal/mol. [Nota: ΔG puede expresarse también en kilojulios por mol o kJ/mol (1 kcal = 4,2 kJ).]

C. ΔG y concentración de reactantes y productos

El ΔG de la reacción A → B depende de la concentración del reactante y del producto. A temperatura y presión constantes, puede obtenerse la siguiente relación:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

Donde ΔG^0 = cambio de energía libre estándar (v. a continuación)
R = constante de gases (1 987 cal/mol K)
T = temperatura absoluta (K)
[A] y [B] = concentraciones reales de reactante y producto
ln = logaritmo natural

Una reacción con un ΔG^0 positivo puede tener lugar en dirección hacia la derecha (tener un ΔG total negativo) si el cociente entre productos y reactantes ([B]/[A]) es suficientemente pequeño (es decir, el cociente entre productos y reactantes es grande). Por ejemplo, consideremos la reacción:

Glucosa 6-fosfato ⇄ fructosa 6-fosfato

La figura 6-3 A muestra condiciones de reacción en las que la concentración del reactante, glucosa 6-fosfato, es alta comparada con la concentración del producto, fructosa 6-fosfato. Esto significa que el cociente entre productos y reactantes es pequeño, y RT ln ([fructosa 6-fosfato]/[glucosa 6-fosfato]) es grande y negativo, lo que hace que ΔG sea negativo a pesar de que ΔG^0 es positivo. Por tanto, la reacción puede tener lugar hacia la derecha.

D. Cambio de energía libre estándar

El cambio de energía libre estándar, ΔG^0, se denomina de esta manera porque es igual al cambio de energía libre, ΔG, en condiciones estándar (es decir, cuando reactantes y productos tienen una concentración de 1 mol/l; v. fig. 6-3 B). En estas condiciones, el logaritmo natural del cociente entre productos y reactantes es cero (ln 1 = 0) y, por consiguiente, la ecuación mostrada en la parte inferior de la página anterior se convierte en:

$$\Delta G = \Delta G^0 + 0$$

1. **ΔG^0 y dirección de una reacción:** en condiciones estándar, puede usarse el ΔG^0 para predecir la dirección en la que se produce una reacción porque, en esas condiciones, ΔG^0 es igual a ΔG. Sin embargo, ΔG^0 no puede predecir la dirección de una reacción en condiciones fisiológicas, porque está compuesto sólo por constantes (R, T y K_{eq} [v. más adelante]) y, por consiguiente, cambios en las concentraciones de productos o sustratos no la modifican.

2. **Relación entre ΔG^0 y K_{eq}:** en una reacción $A \rightleftarrows B$ se alcanza un punto de equilibrio en el que no tiene lugar más cambio químico neto (es decir, cuando A se convierte en B a la misma velocidad a la que B se convierte en A). En este estado, el cociente entre [B] y [A] es constante, sin importar las concentraciones reales de los dos compuestos:

$$K_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

donde K_{eq} es la constante de equilibrio, y $[A]_{eq}$ y $[B]_{eq}$ son las concentraciones de A y B en equilibrio. Si se permite que la reacción $A \rightleftarrows B$ proceda hasta el equilibrio a temperatura y presión constantes, el ΔG total en equilibrio es cero. Por consiguiente,

$$\Delta G = 0 = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

donde las concentraciones reales de A y B son iguales a las concentraciones de equilibrio de reactante y producto $[A]_{eq}$ y $[B]_{eq}$, y su cociente es igual a la K_{eq}. Por lo tanto,

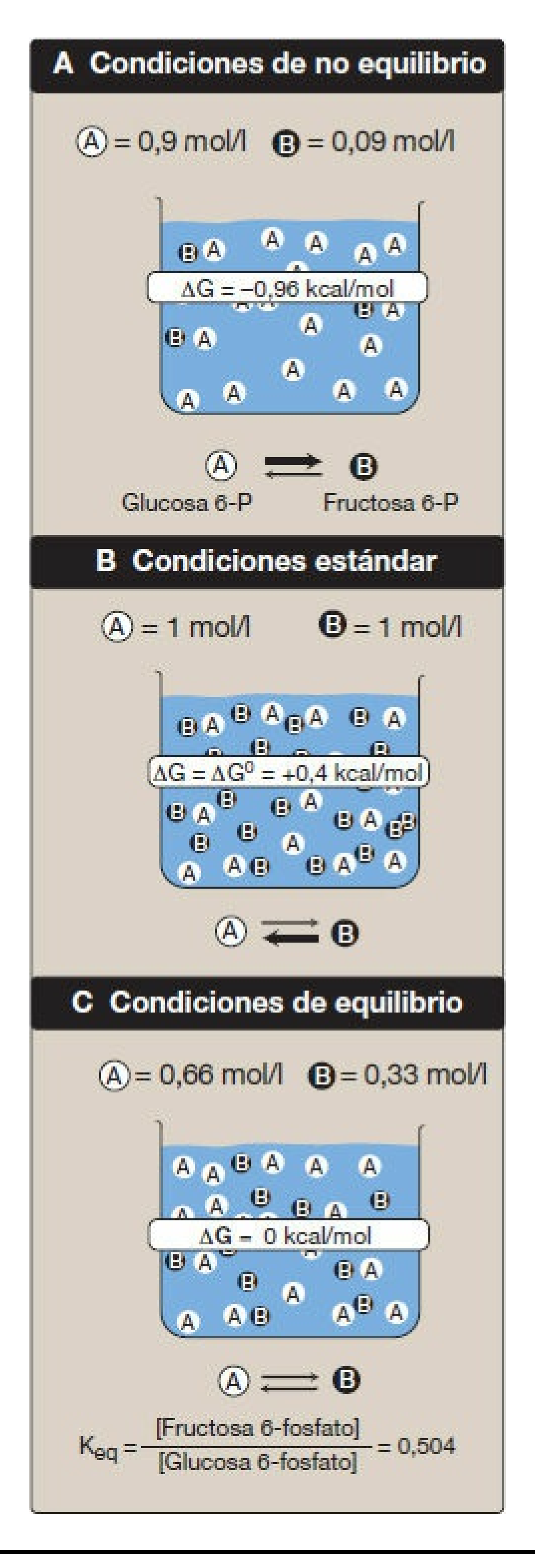


Figura 6-3 El cambio de energía libre (ΔG) de una reacción depende de la concentración del reactante Ⓐ y del producto Ⓑ. Para la conversión de glucosa 6-fosfato a fructosa 6-fosfato, el ΔG es negativo cuando el cociente entre el reactante Ⓐ y el producto Ⓑ es grande (A); es positivo en condiciones estándar (B), y es 0 en condiciones de equilibrio (C). ΔG0 = cambio de energía libre estándar.

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_{eq}$$

Esta ecuación permite realizar algunas predicciones simples:

Si $K_{eq} = 1$, $\Delta G^0 = 0$	A ⇄ B
Si $K_{eq} > 1$, $\Delta G^0 < 0$	A ⇄ B
Si $K_{eq} < 1$, $\Delta G^0 > 0$	A ⇄ B

3. **ΔG^0 de dos reacciones consecutivas:** los ΔG^0 son aditivos en cualquier secuencia de reacciones consecutivas, como lo son los ΔG. Por ejemplo:

Glucosa + ATP	→ glucosa 6-fosfato + ADP	$\Delta G^0 =$	−4 000 cal/mol
Glucosa 6-fosfato	→ fructosa 6-fosfato	$\Delta G^0 =$	+400 cal/mol
Glucosa + ATP	→ fructosa 6-fosfato + ADP	$\Delta G^0 =$	− 3 600 cal/mol

4. **ΔG de una vía:** la propiedad aditiva de los cambios de energía libre es muy importante en las vías bioquímicas por las que deben pasar los sustratos en una dirección concreta (p. ej., A → B → C → D →…). Siempre que la suma de los ΔG de cada reacción individual sea negativa, es posible que la vía proceda como está escrita aunque alguna de las reacciones que la componen tenga un ΔG positivo. La velocidad real de las reacciones depende, por supuesto, del descenso de las energías de activación por las enzimas que catalizan las reacciones (v. pág. 55).

IV. TRIFOSFATO DE ADENOSINA COMO PORTADOR DE ENERGÍA

Las reacciones o procesos que tienen un ΔG grande y positivo, como el movimiento de iones contra un gradiente de concentraciones a través de una membrana celular, son posibles por acoplamiento del movimiento endergónico de iones con un segundo proceso, espontáneo, que transcurre con un gran ΔG negativo, como la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). [Nota: En ausencia de enzimas, el ATP es una molécula estable porque su hidrólisis tiene elevada energía de activación (v. pág. 55).] En la figura 6-4 se muestra un modelo mecánico de acoplamiento de energía. El ejemplo más simple de acoplamiento de energías en reacciones biológicas se presenta cuando las reacciones que necesitan energía y las que producen energía comparten un intermediario común.

A. Intermediarios comunes

Dos reacciones químicas tienen un intermediario común cuando se producen consecutivamente de manera que el producto de la primera reacción es sustrato de la segunda. Por ejemplo, dadas las reacciones

$$A + B \rightarrow C + D$$
$$D + X \rightarrow Y + Z$$

D es el intermediario común y puede servir como portador de energía química entre las dos reacciones. Muchas reacciones acopladas utilizan ATP para generar un intermediario común. Estas reacciones pueden requerir la transferencia de un grupo fosfato del ATP a otra molécula. Otras reacciones implican la transferencia de fosfato desde un intermediario rico en energía al difosfato de adenosina (ADP), para formar ATP.

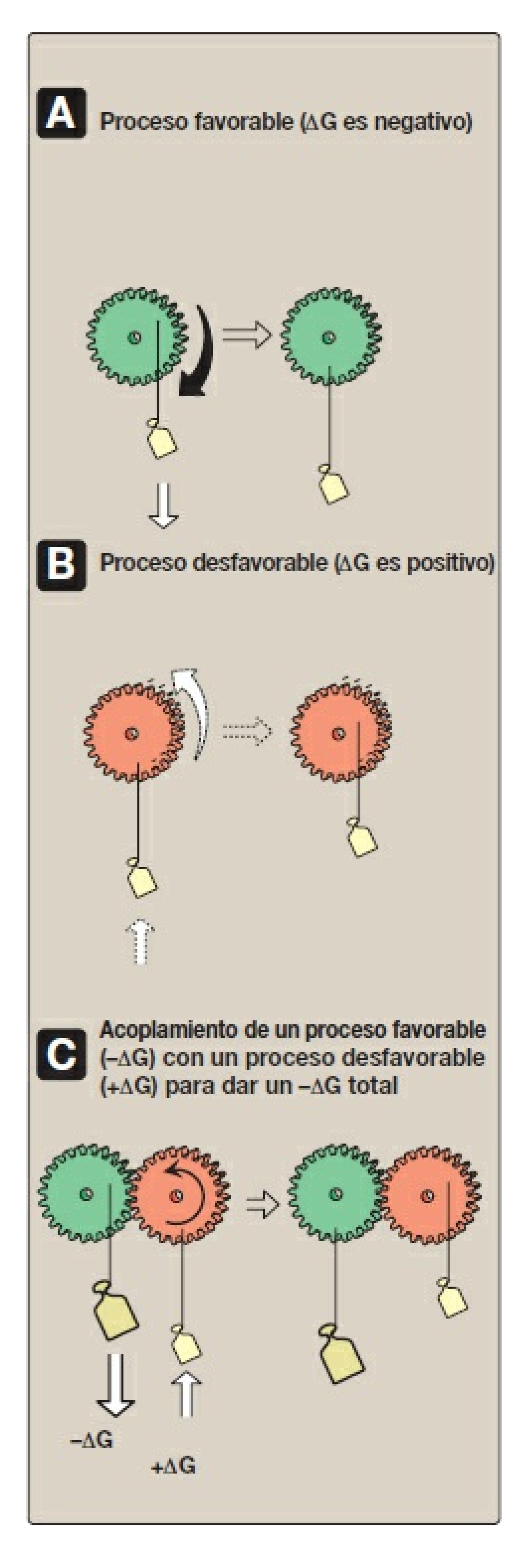


Figura 6-4 Modelo mecánico de acoplamiento de procesos favorables y desfavorables. **A.** Una rueda dentada de la que cuelga un peso gira espontáneamente en la dirección en la que se alcanza el estado de menor energía. **B.** El movimiento inverso es energéticamente desfavorable (no espontáneo). **C.** El movimiento energéticamente favorable puede impulsar el movimiento favorable.

B. Energía transportada por el trifosfato de adenosina

El ATP está constituido por 1 molécula de adenosina (adenina + ribosa) a la que están unidos tres grupos fosfato (fig. 6-5). Si se elimina 1 fosfato, se produce ADP. Si se eliminan 2 fosfatos, el resultado es el monofosfato de adenosina (AMP). La energía libre estándar de la hidrólisis del ATP, ΔG^0, es de aproximadamente –7,3 kcal/mol para cada uno de los dos grupos fosfatos terminales. Debido a este gran ΔG^0 negativo, el ATP se denomina compuesto de fosfato de alta energía.

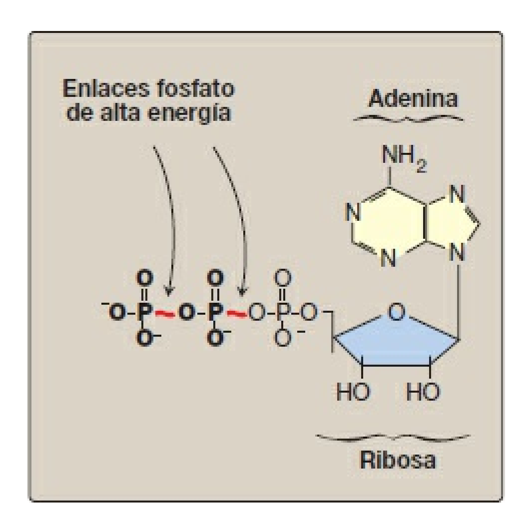


Figura 6-5 Trifosfato de adenosina.

V. CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES

Las moléculas ricas en energía, como la glucosa, se metabolizan a través de una serie de reacciones de oxidación que finalmente producen CO_2 y agua (fig. 6-6). Los productos intermediarios metabólicos de estas reacciones donan electrones a coenzimas específicas (dinucleótido de nicotinamida y adenina [NAD^+] y dinucleótido de flavina y adenina [FAD]) para formar las formas reducidas ricas en energía, NADH y $FADH_2$. Estas coenzimas reducidas pueden, a su vez, donar cada una un par de electrones a una serie especializada de transportadores de electrones, que se denomina colectivamente cadena de transporte de electrones (CTE) y se describen en este apartado. A medida que los electrones van descendiendo a través de la CTE pierden mucha de su energía libre. Esta energía se utiliza para desplazar protones a través de la membrana mitocondrial interna, lo que origina un gradiente de protones que impulsa la producción de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (P_i), tal como se explica en la página 77. El acoplamiento del

transporte de electrones con la síntesis de ATP se denomina fosforilación oxidativa, que a menudo se indica como FOSFOX. Progresa de manera continua en todos los tejidos que contienen mitocondrias. [Nota: El resto de la energía libre no atrapada como ATP se usa para impulsar reacciones complementarias como el transporte de calcio hacia las mitocondrias (v. pág. 133), y para generar calor.]

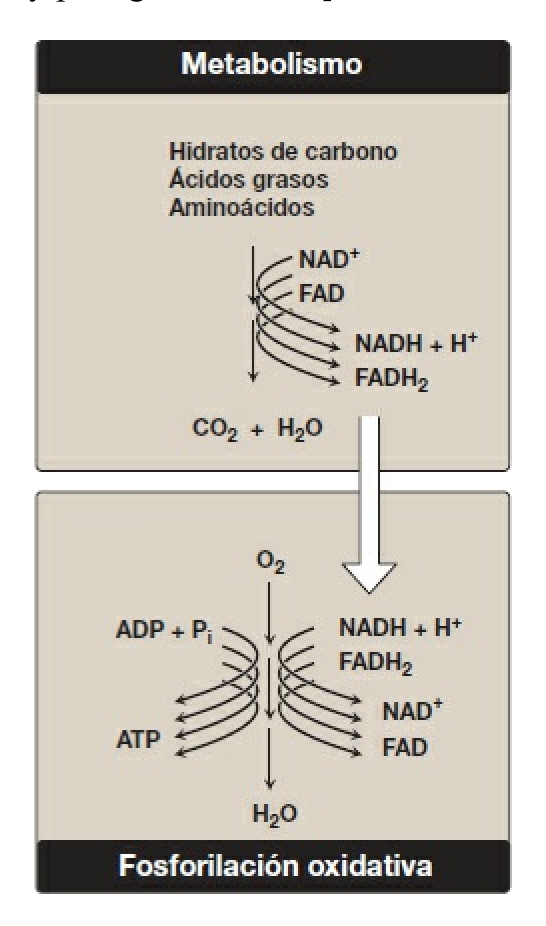


Figura 6-6 Degradación metabólica de moléculas que producen energía. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P_i, fosfato inorgánico.

A. Cadena de transporte de electrones de la mitocondria

La CTE (excepto para el citocromo c, v. pág. 75) se encuentra en la membrana mitocondrial interna y es la vía final común por la que fluyen hasta el oxígeno (O_2) los electrones obtenidos de diferentes combustibles del organismo.

1. **Membranas de la mitocondria:** la mitocondria consta de una membrana externa y una membrana interna separadas por el espacio intermembrana. Aunque la membrana externa contiene canales especiales (formados por proteínas porinas), que la hacen libremente permeable a la mayoría de los iones y pequeñas moléculas, la membrana interna es una estructura especializada, impermeable a la mayoría de los iones pequeños, entre ellos, protones y pequeñas moléculas como el ATP, el

ADP, el piruvato y otros metabolitos importantes para la función mitocondrial (fig. 6-7). Para mover iones o moléculas a través de esta membrana son necesarios portadores o sistemas de transporte especializados. La membrana mitocondrial interna es excepcionalmente rica en proteínas, más de la mitad de las cuales intervienen directamente en la fosforilación oxidativa. También está muy plegada. Estos pliegues, llamados crestas, sirven para aumentar en gran medida el área de la superficie de la membrana.

2. **Matriz de la mitocondria:** esta disolución gelatinosa del interior de las mitocondrias es también rica en proteínas. Entre ellas se cuentan las enzimas responsables de la oxidación del piruvato, los aminoácidos y los ácidos grasos (por β-oxidación), así como todas las enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC). La síntesis de glucosa, urea y hemo tiene lugar parcialmente en la matriz de las mitocondrias. Además, la matriz contiene NAD^+ y FAD (las formas oxidadas de las dos coenzimas que son necesarias como aceptores de hidrógeno) y ADP y P_i, que se utilizan para producir ATP. [Nota: la matriz también contiene ADN (ADNmt), ARN (ARNmt) y ribosomas mitocondriales.]

B. Organización de la cadena de transporte de electrones

La membrana mitocondrial interna consta de cinco complejos proteicos separados, llamados complejos I, II, III, IV y V. Cada uno de los complejos del I al IV contiene parte de la CTE (fig. 6-8). Estos complejos aceptan o donan electrones a los portadores de electrones relativamente móviles, coenzima Q (CoQ) y citocromo c. Cada portador de la CTE puede recibir electrones de un dador de electrones y puede donarlos posteriormente al siguiente aceptor de la cadena. Por último, los electrones se combinan con O_2 y protones para formar agua. Esta necesidad de O_2 convierte al proceso de transporte de electrones en cadena respiratoria, la cual da cuenta de la mayor porción del uso de O_2 por parte del organismo. El complejo V se describe en la página 78.

C. Reacciones de la cadena de transporte de electrones

A excepción de la CoQ, que es una quinona liposoluble, todos los miembros de esta cadena son proteínas. Pueden funcionar como enzimas, como es el caso de las *deshidrogenasas* que contienen flavina, pueden contener hierro como parte de un centro hierro-azufre, pueden contener hierro como parte del grupo hemo prostético de la porfirina como en los citocromos, o pueden contener cobre igual que el complejo citocromo a + a_3.

1. **Formación de NADH:** las *deshidrogenasas,* que retiran 2 átomos de hidrógeno de su sustrato, reducen el NAD^+ a NADH. (V. ejemplos de estas reacciones en la explicación de las *deshidrogenasas* del ciclo de los ATC, pág. 112.) Ambos electrones, pero sólo un protón (es decir, un ion hidruro [:H^-]), se transfieren al

NAD^+, con lo que se forma NADH más un protón libre.

2. **NADH deshidrogenasa:** el protón libre más el ion hidruro transportados por el NADH se transfieren a continuación a la *NADH deshidrogenasa,* un complejo proteínico (complejo I) incrustado en la membrana mitocondrial interna. Este complejo tiene 1 molécula de mononucleótido de flavina (FMN) fuertemente unida, una coenzima estructuralmente relacionada con el FAD (v. fig. 28-15, pág. 380) que acepta los 2 átomos de hidrógeno ($2e^- + 2H^+$), convirtiéndose en $FMNH_2$. La *NADH deshidrogenasa* también contiene subunidades peptídicas con centros de hierro-azufre (fig. 6-9). En el complejo I, los electrones se desplazan del NADH al FMN que los transfiere a través de los centros hierro-azufre a la CoQ. A medida que los electrones fluyen pierden energía. Esta energía se utiliza para bombear protones a través de la membrana mitocondrial interna, de la matriz al espacio intermembrana.

3. **Succinato deshidrogenasa:** en el complejo II, los electrones de la oxidación catalizada por la *succinato deshidrogenasa* que convierte el succinato en fumarato se desplazan desde la coenzima, $FADH_2$, a una proteína de hierro-azufre y después a la CoQ. [Nota: en este proceso no se pierde energía y, por lo tanto, no se bombean protones al complejo II.]

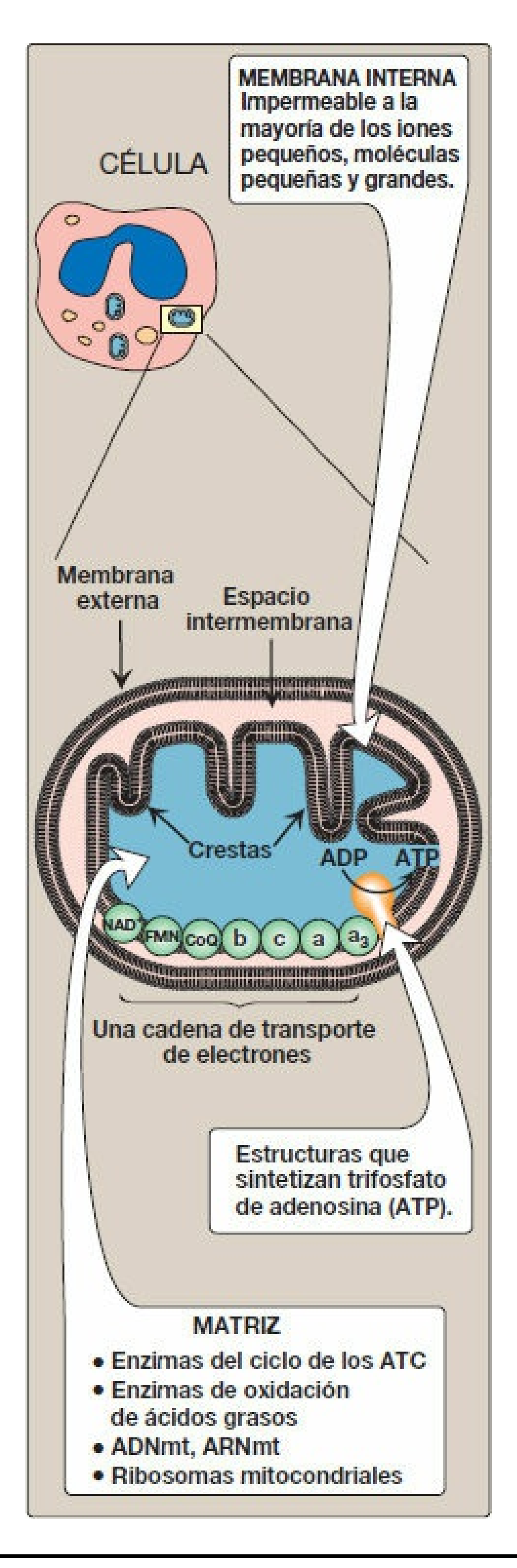


Figura 6-7 Estructura de una mitocondria que muestra un esquema de la cadena de transporte de electrones y la estructura responsable de la síntesis de ATP en la membrana interna. [Nota: en contraste con la membrana interna, la membrana externa es muy permeable, y el ambiente del espacio entre membranas es como el del citosol.] ADNmt, ADN mitocondrial; ARNmt, ARN mitocondrial; ATC, ácidos tricarboxílicos.

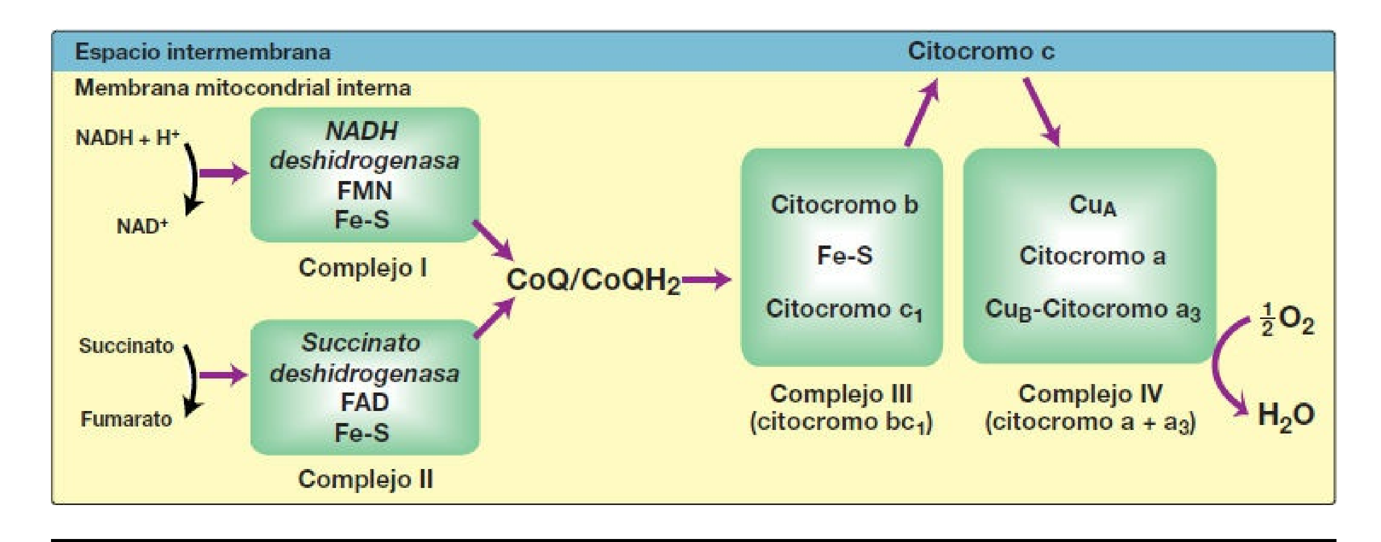


Figura 6-8 Cadena de transporte de electrones. Las flechas de color morado muestran el flujo de electrones. CoQ, coenzima Q; FAD, dinucleótido de flavina y adenina; Fe-S, centro de hierro-azufre; FMN, mononucleótido de flavina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

4. **Coenzima Q:** la CoQ es un derivado de la quinona con una larga cadena lateral isoprenoide hidrófoba. También se le da el nombre de ubiquinona porque es ubicua en sistemas biológicos. La CoQ es un portador de electrones móvil y puede aceptar átomos de hidrógeno de la *NADH deshidrogenasa* (complejo I), de la *succinato deshidrogenasa* (complejo II), y de otras *deshidrogenasas* mitocondriales: la *glicerofosfato deshidrogenasa* (v. pág. 79) y la *acil-CoA deshidrogenasa* (v. pág. 192). La CoQ transfiere los electrones al complejo III (citocromo bc_1) y une luego las flavoproteínas *deshidrogenasas* a los citocromos.

5. **Citocromos:** los miembros restantes de la CTE son los citocromos. Cada uno contiene un grupo hemo (un anillo porfirina que contiene 1 átomo de hierro). A diferencia de los grupos hemo de la hemoglobina, el átomo de hierro de los citocromos se convierte reversiblemente de su forma férrica (Fe^{3+}) a su forma ferrosa (Fe^{2+}) como parte normal de su función como aceptor y dador de electrones. Los electrones pasan a través de la cadena desde los citocromos b y c_1 (complejo III) al citocromo c, y luego a los citocromos a + a_3 (complejo IV; v. fig. 6-8). A medida que los electrones fluyen, se bombean protones a través de la membrana mitocondrial interna a los complejos III y IV. [Nota: el citocromo c se localiza en el espacio intermembrana, asociado a la cara externa de la membrana interna. Como con la CoQ, el citocromo c es un portador móvil de electrones.]

6. **Citocromo a + a_3:** este complejo de citocromos (complejo IV) es el único transportador de electrones en el que el hierro hemo tiene un sitio de coordinación disponible que puede reaccionar directamente con O_2 molecular, y por ello se denomina también *citocromo oxidasa*. En el complejo IV, los electrones transportados, el O_2 molecular y los protones libres se reúnen, y el O_2 se reduce a agua (v. fig. 6-8). [Nota: se requieren cuatro electrones para reducir una molécula de

O_2 a dos moléculas de agua.] La *citocromo oxidasa* contiene átomos de cobre (Cu) que son necesarios para que tenga lugar esta complicada reacción. Los electrones se desplazan de Cu_A al citocromo a y al citocromo a_3 (en asociación con Cu_B) y al O_2.

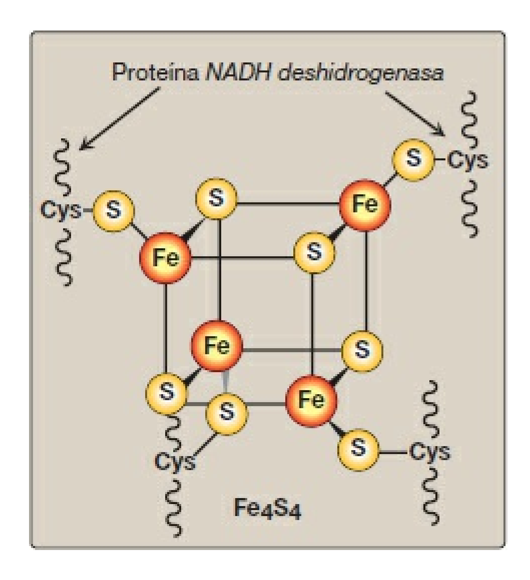


Figura 6-9 Centro de hierro-azufre (Fe-S) del complejo I. [Nota: los complejos II y III también contienen centros de hierro-azufre.] Cys, cisteína; NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina.

7. **Inhibidores específicos de sitio:** se han identificado inhibidores específicos de sitio del transporte de electrones que se ilustran en la figura 6-10. Estos compuestos evitan el paso de electrones al unirse a un componente de la cadena, lo que bloquea la reacción de oxidaciónreducción. Por consiguiente, todos los transportadores de electrones previos al bloqueo están completamente reducidos, mientras que los localizados tras el bloqueo están oxidados. [Nota: La inhibición del transporte electrónico inhibe la síntesis de ATP porque estos procesos están estrechamente acoplados (v. p. 77).]

> La reducción incompleta de oxígeno a agua produce especies de oxígeno reactivas (ROS, *reactive oxygen species*) como superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo ($OH^{\bullet}$). Las ROS dañan ADN y proteínas, y causan la peroxidación de los lípidos. Enzimas como la *superóxido dismutasa (SOD), catalasa* y *glutatión peroxidasa* son defensas celulares contra las ROS.

D. Liberación de energía libre durante el transporte de electrones

La energía libre liberada en forma de electrones es transferida a lo largo de la CTE desde un electrón dador (reductor) a un electrón aceptor (oxidante) y se utiliza para bombear protones a los complejos I, III y IV. [Nota: los electrones pueden transferirse como iones hidruro ($:H^-$) al NAD^+, como átomos de hidrógeno (•H) al FMN, a la

CoQ y al FAD, o como electrones (e^-) a los citocromos.]

1. **Pares redox:** la oxidación (pérdida de electrones) de una sustancia siempre se acompaña de la reducción (ganancia de electrones) de una segunda sustancia. Por ejemplo, la figura 6-11 muestra la oxidación de NADH a NAD^+ mediada por la *NADH deshidrogenasa* en el complejo I, que se acompaña de la reducción de FMN, el grupo prostético, a $FMNH_2$. Estas reacciones de oxidación-reducción pueden escribirse como la suma de dos hemirreacciones separadas, una oxidación y la otra de reducción (v. fig. 6-11). El NAD^+ y el NADH forman un par redox, al igual que el FMN y el $FMNH_2$. Los pares redox difieren en su tendencia a perder electrones. Esta tendencia es una característica de un par redox concreto y puede especificarse cuantitativamente por medio de una constante, E_0 (el potencial de reducción estándar), con unidades en voltios.

2. **Potencial de reducción estándar:** los E_0 de diversos pares redox pueden ordenarse desde el E_0 más negativo hasta el más positivo. Cuanto más negativo es el potencial de reducción estándar de un par redox, mayor es la tendencia a perder electrones del miembro reductor de ese par. Cuanto más positivo es el E_0, mayor es la tendencia a aceptar electrones del miembro oxidante de ese par. Por consiguiente, los electrones fluyen desde el par con el E_0 más negativo hacia aquél con el E_0 más positivo. En la figura 6-12 se muestran los valores de E_0 para algunos miembros de la CTE. [Nota: los componentes de la cadena están organizados en orden de valores de E_0 positivos crecientes.]

3. **Relación del ΔG^0 frente al ΔE_0:** el ΔG^0 está relacionado directamente con la magnitud del cambio de E_0.

$$\Delta G^0 = -n F \Delta E_0$$

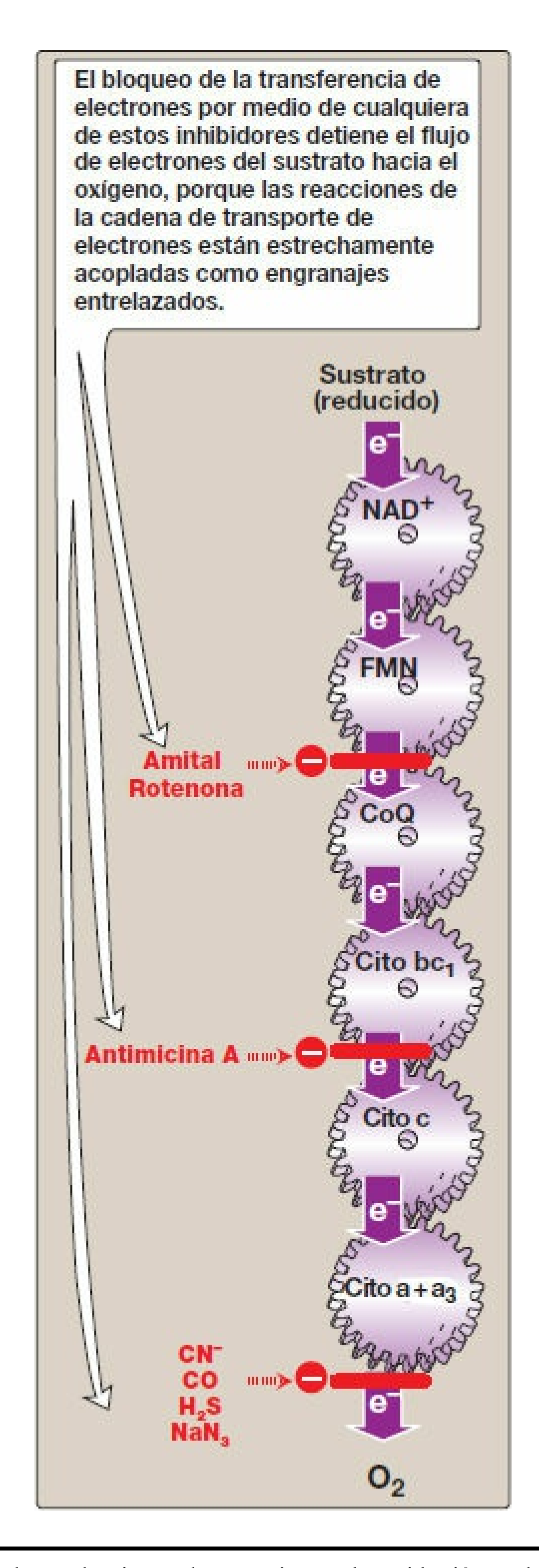


Figura 6-10 Modelo mecánico del acoplamiento de reacciones de oxidación-reducción en el que se muestran inhibidores del transporte de electrones específicos de sitio. [Nota: la figura ilustra la dirección normal del flujo de electrones.] Cito, citocromo; CN^-, cianuro; CO, monóxido de carbono; CoQ, coenzima Q; FAD, dinucleótido de flavina y adenina; FMN, mononucleótido de flavina; H_2S, sulfuro de hidrógeno; NaN_3, acida sódica.

donde n = número de electrones transferidos (1 para un citocromo, 2 para NADH, $FADH_2$ y CoQ)

F = constante de Faraday (23,1 kcal/volt · mol)

ΔE_0 = E_0 del par aceptor de electrones menos el E_0 del par dador de electrones

ΔG^0 = cambio de energía libre estándar

4. **ΔG^0 de ATP:** el ΔG^0 para la fosforilación de ADP a ATP es +7,3 kcal/mol. El transporte de un par de electrones del NADH al O_2 a través de la CTE produce 52,58 kcal. Por consiguiente, se dispone de energía más que suficiente para producir 3 ATP a partir de 3 ADP y 3 P_i (3 × 7,3 = 21,9 kcal/mol), expresada algunas veces como cociente P:O (ATP obtenido por átomo de O reducido) de 3:1. Las calorías restantes se usan para reacciones complementarias o se liberan como calor. [Nota: el P:O para el $FADH_2$ es 2:1 porque se evade el complejo I.]

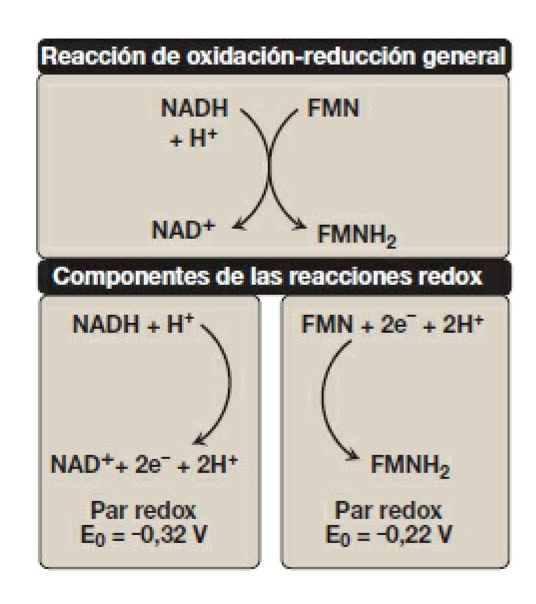


Figura 6-11 Oxidación de NADH por parte de FMN, donde se ven por separado los componentes de las medias reacciones. FMN (H_2), mononucleótido de flavina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

VI. FOSFORILACIÓN DE ADP A ATP

La transferencia de electrones a través de la CTE está favorecida energéticamente porque el NADH es un dador de electrones potente y el O_2 es un ávido aceptor de electrones. Sin embargo, el flujo de electrones no provoca directamente la síntesis de ATP.

A. Hipótesis quimiosmótica

La hipótesis quimiosmótica (conocida también como hipótesis de Mitchell) explica cómo se utiliza la energía libre generada por el transporte de electrones a través de la CTE para producir ATP a partir de ADP y P_i.

1. **Bomba de protones:** el transporte de electrones está acoplado a la fosforilación del ADP por medio del bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna desde la matriz hacia el espacio intermembrana en los complejos I, III y IV. Este proceso crea un gradiente eléctrico (con más cargas positivas en el exterior que en el interior de la membrana) y un gradiente de pH (el exterior de la membrana está a un pH más bajo que el interior), tal como se muestra en la figura 6-13. La energía generada por este gradiente de protones es suficiente para impulsar la síntesis de ATP. Así, el gradiente de protones sirve como intermediario común que acopla la oxidación a la fosforilación.

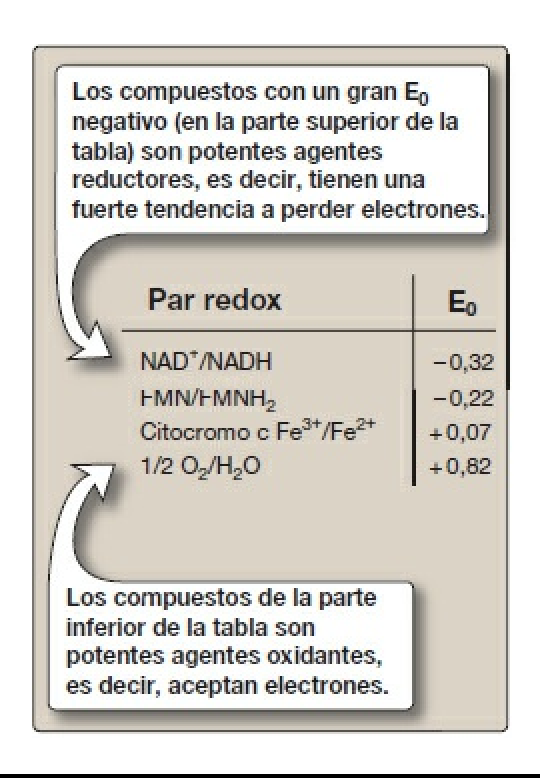


Figura 6-12 Potenciales de reducción estándar (E_0) de algunas reacciones. FMN (H_2), mononucleótido de flavina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

2. **ATP sintasa:** la enzima con múltiples subunidades *ATP sintasa* (complejo V; v. fig. 6-14) sintetiza ATP usando la energía del gradiente de protones. Consta de un dominio (F_0) que atraviesa la membrana mitocondrial interna y de un dominio extramembranoso (F_1) que aparece como una esfera que protruye a la matriz mitocondrial (v. fig. 6-13). La hipótesis quimiosmótica propone que, una vez que los protones se han bombeado al lado citosólico de la membrana mitocondrial interna, vuelven a entrar en la matriz mitocondrial atravesando un canal en el dominio F_0, lo que impulsa la rotación del anillo c de F_0 y disipando al mismo tiempo el pH y los gradientes eléctricos. La rotación de F_0 causa cambios conformacionales en la subunidad β del dominio F_1, lo que les permite unir ADP + P_i, fosforilar ADP a ATP, y liberar ATP. Nota: este complejo también se denomina *F_1/F_0 ATPasa,*

porque la enzima aislada puede catalizar la hidrólisis de ATP a ADP y P_i.]

a. Acoplamiento en la fosforilación oxidativa: en las mitocondrias normales, la síntesis de ATP está acoplada al transporte de electrones por el gradiente de protones. Aumentar (o disminuir) un proceso tiene el mismo efecto sobre el otro. Por ejemplo, la hidrólisis de ATP a ADP y P_i en reacciones que requieren energía aumenta la disponibilidad de sustratos para la *ATP sintasa* y, de este modo, aumenta el flujo de protones a través de la enzima. El transporte de electrones y el bombeo de protones mediado por la CTE aumenta para mantener el gradiente de protones. [Nota: el resultado es un aumento de la oxidación de NADH en el complejo I y, por consiguiente, un aumento de las vías de producción de NADH del metabolismo, como el ciclo de los ATC.]

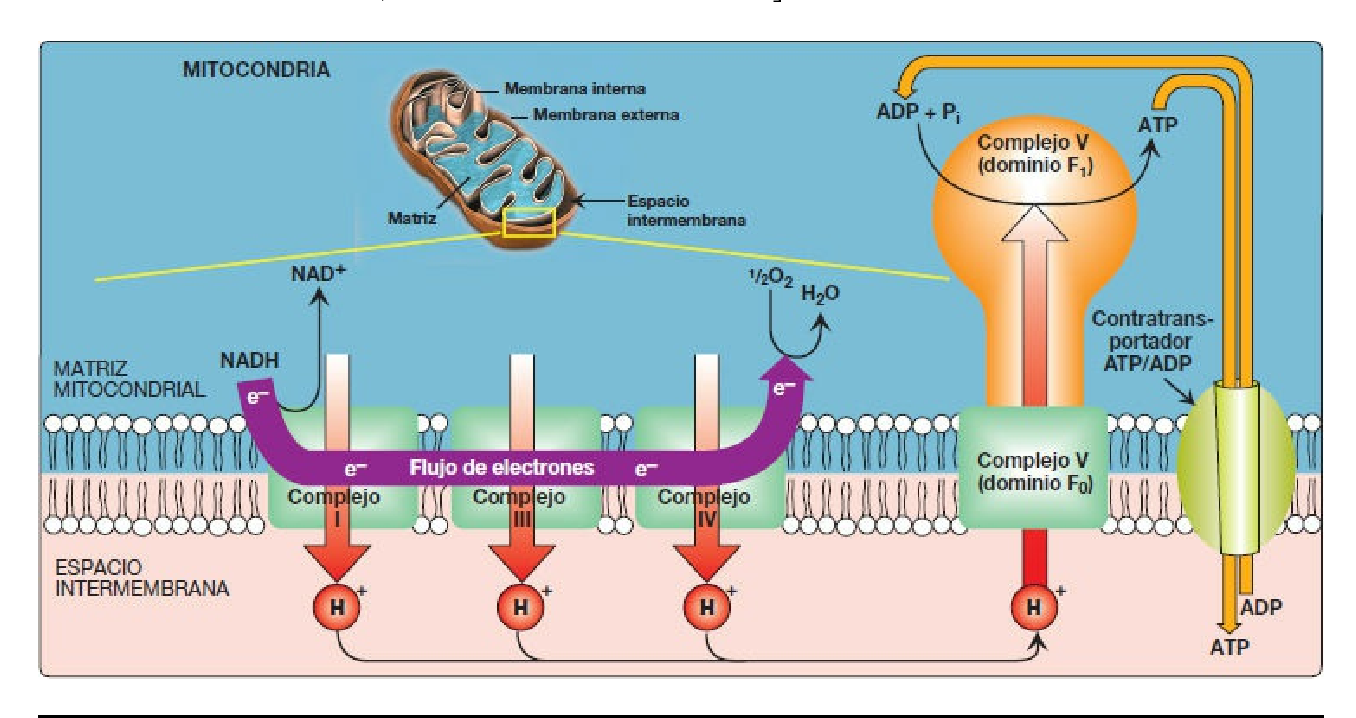


Figura 6-13 Cadena de transporte de electrones asociada al transporte de protones (H^+). Se bombea un total de 10 H^+ por cada dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) oxidado. [Nota: en el complejo II no se bombean H^+.]

b. Oligomicina: este fármaco se une al dominio F_0 de la *ATP sintasa* cerrando el canal de protones, e impidiendo la reentrada de los protones a la matriz, lo que evita la fosforilación del ADP a ATP. Como el pH y los gradientes eléctricos no pueden disiparse en presencia de este fármaco, se detiene el transporte de electrones ante la dificultad para bombear más protones contra los marcados gradientes. Esta dependencia, que tiene la respiración celular, de la capacidad para fosforilar ADP a ATP se conoce como control respiratorio, y es la consecuencia del estrecho acoplamiento de estos procesos.

c. Proteínas desacoplantes: las proteínas desacoplantes (UCP, *uncoupling*

proteins) existen en la membrana mitocondrial interna de mamíferos, seres humanos incluidos. Estas proteínas forman canales que permiten que los protones vuelvan a entrar en la matriz mitocondrial sin que se capture energía como ATP (fig. 6-15). La energía se libera como calor y el proceso se llama termogénesis sin escalofríos. La UCP1, denominada también termogenina, es responsable de la producción de calor en los adipocitos pardos de los mamíferos. En la grasa parda, a diferencia de la grasa blanca, más abundante, casi el 90 % de su energía respiratoria se emplea para termogénesis en respuesta al frío en el neonato y durante el despertar en animales en hibernación. Sin embargo, al parecer los seres humanos tienen pocos depósitos concentrados de grasa parda (excepto los recién nacidos) y no parece que la UCP1 tenga una función importante en el equilibrio energético. [Nota: se han encontrado otras proteínas desacoplantes (UCP2-UCP5) en otros tejidos, pero su importancia no está clara.]

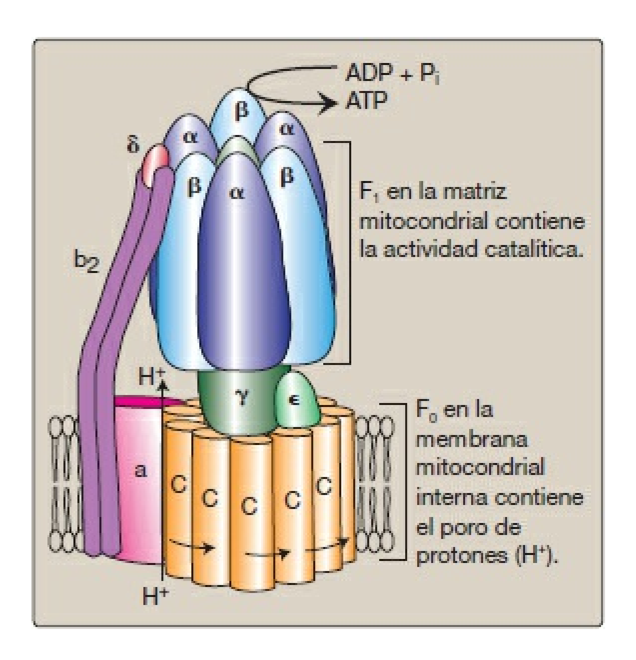


Figura 6-14 *ATP sintasa (F_1F_0-ATPasa)*. [Nota: la rotación del anillo de subunidades c en el dominio F_0 provoca cambios conformacionales en las subunidades β del dominio F_1 que permiten la fosforilación del difosfato de adenosina (ADP) a trifosfato de adenosina (ATP). P_i, fosfato inorgánico.

d. Desacoplantes sintéticos: el transporte de electrones y la fosforilación también pueden ser desacoplados por compuestos que toman protones del espacio intermembrana y los liberan en la matriz, disipando el gradiente. El ejemplo clásico es el 2,4-dinitrofenol, un transportador lipófilo de protones que difunde fácilmente a través de la membrana mitocondrial. Este desacoplante hace que se produzca el transporte de electrones a una velocidad rápida sin que se establezca un gradiente de protones, en gran medida como lo hacen las UCP (v. fig. 6-15). Una vez más, la energía se libera como calor en vez de utilizarse para sintetizar ATP. [Nota: en dosis elevadas, el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa. Esto explica la fiebre que acompaña a las

sobredosis tóxicas de estos fármacos.]

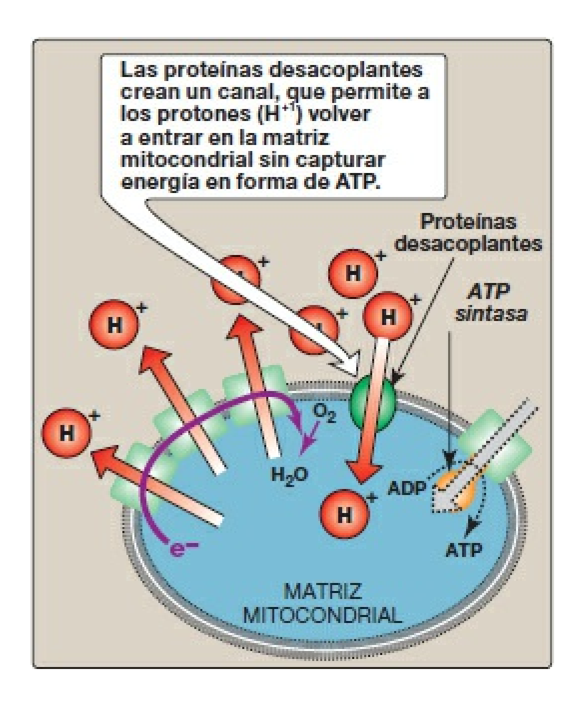


Figura 6-15 Transporte de protones a través de la membrana mitocondrial por una proteína desacoplante. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

B. Sistemas de transporte de membrana

La membrana mitocondrial interna es impermeable a la mayoría de las sustancias cargadas o hidrófilas. Sin embargo, contiene numerosas proteínas de transporte que permiten el paso de moléculas específicas desde el citosol (o más correctamente, el espacio intermembrana) hacia la matriz mitocondrial.

1. **Transporte de ATP-ADP:** la membrana interna necesita portadores especializados para transportar el ADP y el P_i desde el citosol (donde el ATP se hidroliza a ADP en muchas reacciones que requieren energía) hacia el interior de las mitocondrias, donde el ATP puede volver a sintetizarse. Un antiportador del nucleótido adenina importa 1 molécula de ADP desde el citosol hacia la matriz, a la vez que exporta 1 ATP desde la matriz de nuevo hacia el citosol (v. fig. 6-13). Un transportador desplaza el P_i del citosol a la mitocondria.

2. **Transporte de equivalentes de reducción:** la membrana mitocondrial interna carece de un transportador del NADH, y el NADH producido en el citosol (p. ej., en la glucólisis; v. p. 101) no puede penetrar directamente en la matriz mitocondrial. Sin embargo, se transportan dos electrones (equivalentes de reducción) del NADH desde el citosol hacia la matriz mediante mecanismos de lanzadera. En la lanzadera del glicerofosfato (fig. 6-16 A), se transfieren dos electrones desde el NADH hacia la dihidroxiacetona fosfato por la *glicerofosfato deshidrogenasa* citosólica. El glicerol 3-fosfato producido es oxidado por la isoenzima mitocondrial a medida que

el FAD se reduce a $FADH_2$. La CoQ de la CTE oxida el $FADH_2$. Por tanto, la lanzadera de glicerofosfato, sin embargo, da como resultado la síntesis de 2 moléculas de ATP por cada NADH citosólico que se oxida. Esto contrasta con la lanzadera de malato-aspartato (fig. 6-16 B), que produce NADH (en vez de $FADH_2$) en la matriz mitocondrial y, por consiguiente, produce 3 moléculas de ATP por cada NADH citosólico que se oxida por acción de la *malato deshidrogenasa* cuando el oxalacetato se reduce a malato. Una proteína de transporte lleva malato al interior de la matriz.

C. Defectos hereditarios de la fosforilación oxidativa

Trece de los aproximadamente 90 polipéptidos necesarios para la fosforilación oxidativa están codificados por el ADNmt y se sintetizan en las mitocondrias, mientras que las restantes proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN nuclear, se sintetizan en el citosol y son transportadas hacia el interior de la mitocondria tras la traducción. Es más probable que los defectos de la fosforilación oxidativa sean consecuencia de alteraciones en el ADNmt, que tiene una tasa de mutación unas diez veces mayor que el ADN nuclear. Los tejidos con la mayor necesidad de ATP (p. ej., SNC, músculo esquelético y cardíaco, e hígado) son los más afectados por los defectos de la fosforilación oxidativa. Las mutaciones en el ADNmt son responsables de varias enfermedades, entre ellas algunos casos de miopatías mitocondriales, y la neuropatía óptica hereditaria de Leber, una enfermedad en la que se presenta pérdida bilateral de la visión central como resultado de una degeneración neurorretiniana, que abarca la lesión del nervio óptico. [Nota: el ADNmt se hereda por vía materna porque las mitocondrias de los espermatozoides no entran en el cigoto.]

D. Mitocondrias y apoptosis

El proceso de apoptosis o muerte celular programada puede iniciarse a través de la vía intrínseca (mediada por mitocondrias) por la formación de poros en la membrana mitocondrial externa. Estos poros permiten que el citocromo c abandone el espacio intermembrana y entre en el citosol. Allí, el citocromo c, en asociación con factores proapoptóticos, activa una familia de enzimas proteolíticas (las *caspasas*), que causan escisión de proteínas clave y provocan los cambios morfológicos y bioquímicos característicos de la apoptosis.

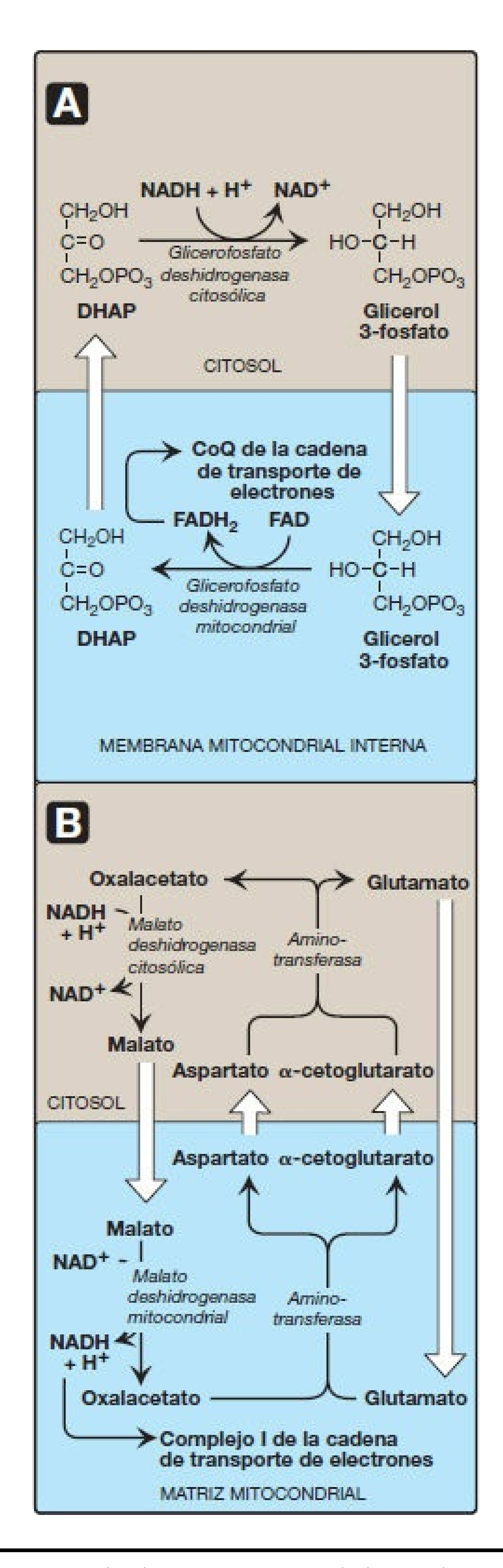


Figura 6-16 Lanzadera para el transporte de electrones a través de la membrana mitocondrial interna. **A.** Lanzadera del glicerofosfato. **B.** Lanzadera malato-aspartato. CoQ, coenzima Q; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El cambio de **energía libre (ΔG)** que se produce durante una reacción predice la dirección en la que esa reacción tendrá lugar de manera espontánea. Si el Δ **G** es **negativo** (es decir, el producto tiene una energía libre más baja que el sustrato), la **reacción avanza espontáneamente.** Si el Δ**G** es **positivo,** la reacción **no tiene lugar espontáneamente.** Si Δ**G = 0,** las reacciones están en **equilibrio.** El Δ**G** de la reacción directa es igual en magnitud pero de signo contrario al de la reacción inversa. Los Δ**G** son **aditivos** en cualquier secuencia de reacciones consecutivas, al igual que los cambios de energía libre estándar **(ΔG^0).** Así pues, las reacciones o procesos que tienen un ΔG grande positivo son posibles gracias a que se **acoplan** con aquellas que tienen un ΔG grande negativo, tales como la hidrólisis de **trifosfato de adenosina (ATP).** Las coenzimas reducidas **dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH)** y **dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$)** donan cada una un par de electrones a una serie especializada de portadores de electrones, constituida por el **mononucleótido de flavina** (**FMN), centros de hierro-azufre,** la **coenzima Q** y una serie de **citocromos,** conocidos en conjunto como la **cadena de transporte de electrones.** Esta vía está presente en la **membrana mitocondrial interna** (impermeable a la mayoría de las sustancias), y es la vía final común por la que fluyen hasta el O_2 los electrones obtenidos de diferentes combustibles del organismo, reduciendo el O_2 a agua. El citocromo terminal, *citocromo oxidasa,* es el único citocromo capaz de unir O_2. El **transporte de electrones** *conduce* al **transporte de protones** a través de la membrana mitocondrial interna desde la matriz hasta el espacio intermembrana. Este proceso crea **gradientes eléctricos** y de **pH** a través de la membrana mitocondrial interna. Una vez que los protones se han transferido al lado citosólico de la membrana, pueden volver a entrar en la matriz atravesando el canal de F_0 en la ***ATP sintasa*** **(complejo V),** disipando los gradientes eléctrico y de pH y causando cambios conformacionales en la subunidad β de F_1 que dan por resultado la síntesis de ATP a partir de difosfato de adenosina + fosfato inorgánico. El **transporte de electrones** y la **fosforilación** están **acoplados estrechamente** en la fosforilación oxidativa (FOSFOX; fig. 6-17). La inhibición de un proceso inhibe el otro. Estos procesos pueden ser **desacoplados** por la **proteína desacoplante 1** de la membrana mitocondrial de las células de la grasa parda y por compuestos sintéticos tales como el **2,4-dinitrofenol** y el **ácido acetilsalicílico,** los cuales disipan el gradiente de protones. En mitocondrias desacopladas, la energía producida por el transporte de electrones es liberada en forma de **calor** en lugar de utilizarse para sintetizar ATP. Las mutaciones en el **ADN mitocondrial,** que se hereda por vía materna, son responsables de algunos casos de **enfermedades mitocondriales** tales como la **neuropatía óptica hereditaria de Leber.** La liberación de citocromo c al citoplasma y la consiguiente activación de

caspasas proteolíticas causan la muerte celular apoptótica.

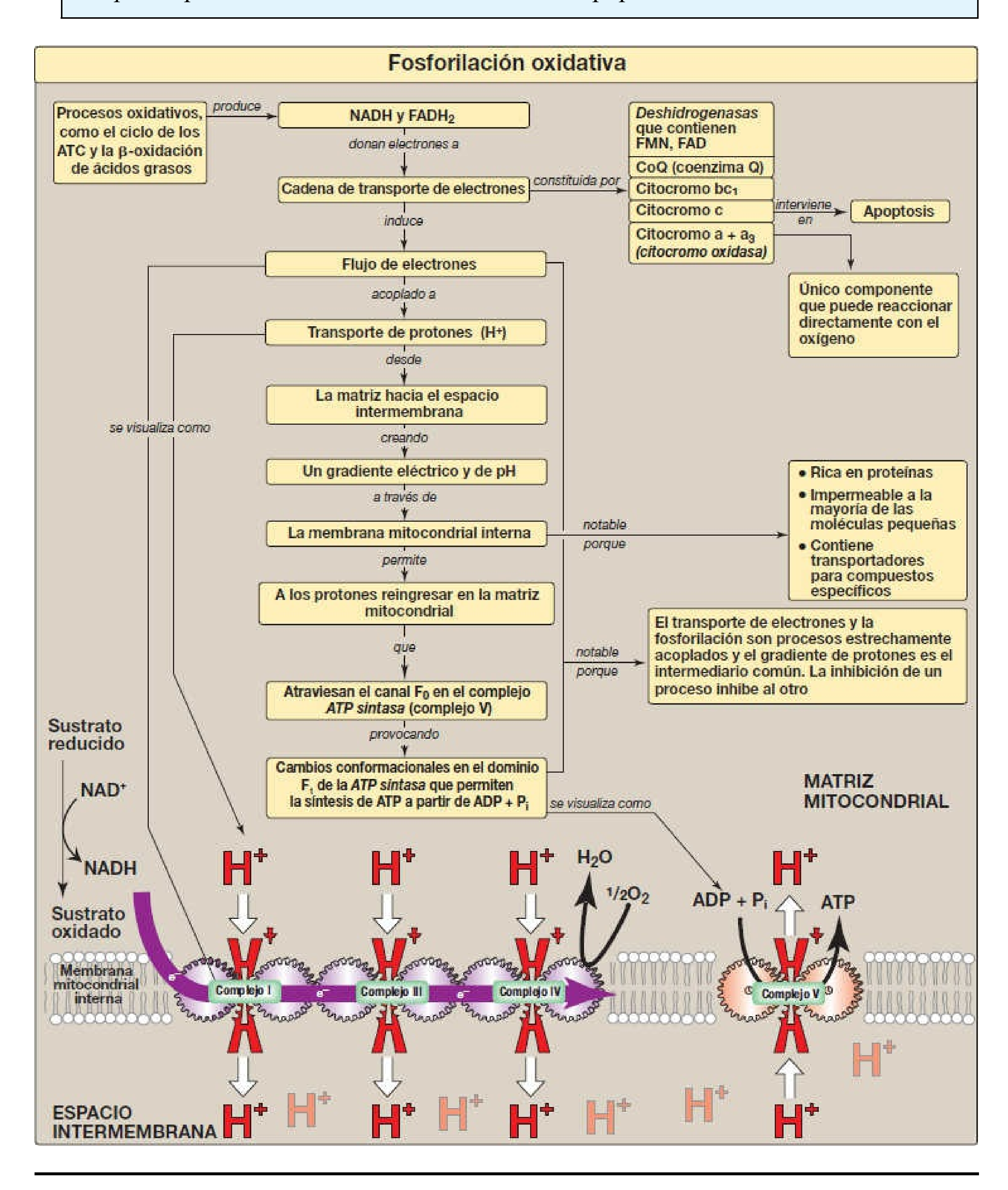


Figura 6-17 Mapa conceptual de la fosforilación oxidativa (FOSFOX). [Nota: el flujo de electrones (e^-) y la síntesis de ATP se imaginan como series de engranajes entrelazados para enfatizar la idea del acoplamiento.] ATC, ácidos tricarboxílicos; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; FMN, mononucleótido de flavina.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

6.1 El 2,4-dinitrofenol, un desacoplante de la fosforilación oxidativa, se utilizó como sustancia para perder peso en la década de 1930. Los informes relativos a sobredosis mortales hicieron que dejara de utilizarse en 1939. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sería más probablemente cierta con respecto a los sujetos que toman 2,4-dinitrofenol?

A. La concentración de trifosfato de adenosina en la mitocondria es superior a la normal.
B. La temperatura corporal es elevada como resultado del hipermetabolismo.
C. El cianuro no tienen ningún efecto en el flujo de electrones.
D. El gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna es superior al normal.
E. La velocidad del transporte de electrones es anormalmente baja.

Respuesta correcta = B. Cuando la fosforilación está desacoplada del flujo de electrones, se espera una disminución en el gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna y, por lo tanto, alteración en la síntesis de ATP. En un esfuerzo por compensar esta alteración en la captación de energía, el metabolismo y el flujo de electrones al oxígeno aumentan. Este hipermetabolismo se acompañará de elevación de la temperatura corporal porque la energía es en su mayor parte derrochada en forma de calor. La cadena de transporte de electrones seguirá estando inhibida por el cianuro.

6.2 ¿Cuál de los siguientes tiene la mayor tendencia a ganar electrones?

A. Coenzima Q.
B. Citocromo c.
C. Dinucleótido de flavina y adenina.
D. Dinucleótido de nicotinamida y adenina.
E. Oxígeno.

Respuesta correcta = E. El oxígeno es el aceptor terminal de electrones en la cadena de transporte de electrones (CTE). Los electrones fluyen en la CTE hacia el oxígeno porque éste tiene el potencial de reducción mayor (más positivo) (E_0). Las otras opciones preceden al oxígeno en la CTE y tienen valores de E_0 inferiores.

6.3 Explique por qué y cómo la lanzadera de malato-aspartato moviliza equivalentes

reductores de dinucleótido de nicotinamida y adenina desde el citosol hacia la matriz mitocondrial.

En la membrana mitocondrial interna no hay transportador para el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). No obstante, el NADH puede oxidarse a NAD^+ mediante la isoenzima citoplasmática de malato deshidrogenasa mientras el oxalacetato es reducido a malato. El malato es transportado a través de la membrana interna, y la isoenzima mitocondrial de malato deshidrogenasa lo oxida a oxalacetato mientras el NAD^+ mitocondrial es reducido a NADH. Este NADH puede ser oxidado por el complejo I de la cadena de transporte de electrones, generando tres ATP a través de los procesos acoplados de la fosforilación oxidativa.

6.4 El monóxido de carbono se une al complejo IV de la cadena de transporte de electrones y lo inhibe. ¿Qué efecto debe tener, en su caso, este inhibidor respiratorio en la fosforilación del difosfato de adenosina a trifosfato de adenosina?

La inhibición de la cadena de transporte de electrones por parte de inhibidores respiratorios tales como el monóxido de carbono da como resultado una incapacidad para mantener el gradiente de protones. La fosforilación de ADP a ATP es por tanto inhibida, al igual que reacciones complementarias tales como la absorción de calcio por parte de la mitocondria, porque también requieren gradiente de protones.

Introducción a los hidratos de carbono 7

I. VISIÓN GENERAL

Los hidratos de carbono (glúcidos) son las moléculas orgánicas más abundantes de la naturaleza. Tienen una gran variedad de funciones, entre ellas la provisión de una fracción significativa de las calorías en la dieta de la mayoría de los organismos, actúan como una forma de almacenamiento de energía en el cuerpo y actúan como componentes de la membrana celular que median algunas formas de comunicación intercelular. Los hidratos de carbono también actúan como componente estructural de muchos organismos: las paredes celulares de las bacterias, el exoesqueleto de muchos insectos y la celulosa fibrosa de las plantas. La fórmula empírica de muchos de los hidratos de carbono más simples es $(CH_2O)_n$, donde $n \geq 3$, de ahí el nombre de «hidrato de carbono».

II. CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

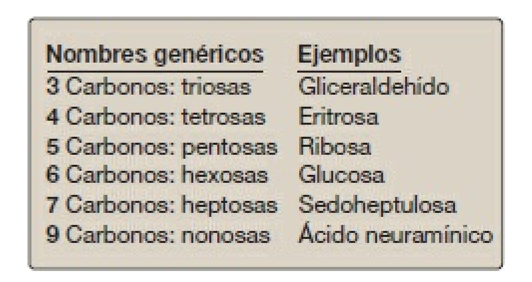
Los monosacáridos (azúcares simples) pueden clasificarse según el número de átomos de carbono que contienen. En la figura 7-1 hay algunos ejemplos de monosacáridos que se encuentran habitualmente en los seres humanos. También pueden clasificarse por el tipo de grupo carbonilo que contienen. Los hidratos de carbono con un aldehído como grupo carbonilo se denominan aldosas, mientras que los que tienen un grupo ceto como grupo carbonilo se denominan cetosas (fig. 7-2). Por ejemplo, el gliceraldehído es una aldosa, mientras que la dihidroxiacetona es una cetosa. Los hidratos de carbono que tienen un grupo carbonilo libre tienen el sufijo -osa. [Nota: en el caso de las cetosas a veces hay que añadir «ul» antes del sufijo, como en la xilulosa. Hay excepciones a esta regla, tal es el caso de la fructosa.] Los monosacáridos pueden unirse por medio de enlaces glucosídicos para crear estructuras mayores (fig. 7-3). Los disacáridos contienen dos unidades de monosacáridos, los oligosacáridos contienen de 3 a 10 unidades de monosacáridos, y los polisacáridos contienen más de 10 unidades de monosacáridos y pueden alcanzar una longitud de centenares de unidades de azúcar.

A. Isómeros y epímeros

Los compuestos que tienen la misma fórmula química pero diferentes estructuras se denominan isómeros. Por ejemplo, la fructosa, la glucosa, la manosa y la galactosa son todos isómeros entre sí y tienen la misma fórmula química, $C_6H_{12}O_6$. Se dice que los isómeros de hidratos de carbono que difieren en la configuración alrededor de un solo átomo de carbono específico (con la excepción del carbono carbonilo; v. «anómeros» a continuación) son epímeros uno del otro. Por ejemplo, la glucosa y la

booksmedicos.org

galactosa son epímeros en C-4 porque sus estructuras difieren solamente en la posición del grupo –OH en el carbono 4. [Nota: en los azúcares, los carbonos se numeran comenzando por el extremo que contiene el carbono carbonilo (es decir, el grupo aldehído o ceto) como se muestra en la figura 7-4.] La glucosa y la manosa son epímeros respecto del átomo de carbono 2. Sin embargo, debido a que la galactosa y la manosa difieren en la posición de los grupos –OH en dos carbonos (carbonos 2 y 4), son isómeros en lugar de epímeros (v. fig. 7-4).



Nombres genéricos	Ejemplos
3 Carbonos: triosas	Gliceraldehído
4 Carbonos: tetrosas	Eritrosa
5 Carbonos: pentosas	Ribosa
6 Carbonos: hexosas	Glucosa
7 Carbonos: heptosas	Sedoheptulosa
9 Carbonos: nonosas	Ácido neuramínico

Figura 7-1 Ejemplos de monosacáridos hallados en seres humanos, clasificados según el número de carbonos que contienen.

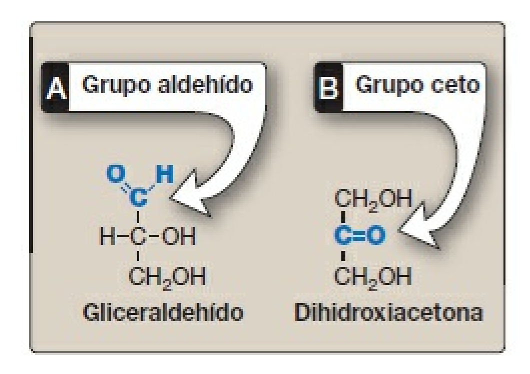


Figura 7-2 Ejemplos de una aldosa **(A)** y una cetosa **(B).**

B. Enantiómeros

Aparece un tipo especial de isomería en los pares de estructuras que son imágenes especulares. Estas imágenes especulares se denominan enantiómeros y los dos miembros del par se designan como azúcar D y L (fig. 7-5). En los seres humanos, la gran mayoría de los azúcares son azúcares D. En el isómero D, el grupo –OH en el carbono asimétrico (1 carbono unido a 4 átomos o grupos diferentes) más alejado del carbono carbonilo está a la derecha, mientras que en el isómero L está a la izquierda. La mayor parte de enzimas son específicas bien de la forma D o de la L, pero las enzimas conocidas como *racemasas* pueden interconvertir los isómeros D y L.

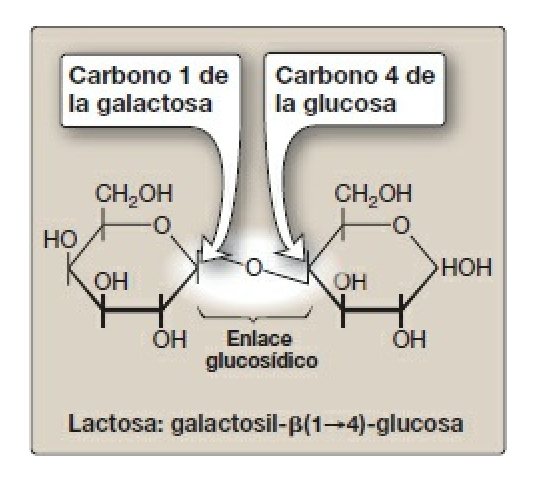


Figura 7-3 Un enlace glucosídico entre dos hexosas que produce un disacárido.

C. Ciclación de monosacáridos

Menos del 1 % de cada uno de los monosacáridos con cinco o más carbonos existen en la forma de cadena abierta (acíclica) en la disolución. Más bien, se encuentran predominantemente en forma de anillo (cíclica), en la que el grupo aldehído (o ceto) ha reaccionado con un grupo alcohol del mismo azúcar, con lo que se obtiene carbono carbonilo asimétrico (carbono 1 para una aldosa o carbono 2 para una cetosa). Se hace referencia a este carbono asimétrico como carbono anomérico.

1. **Anómeros:** la creación de un carbono anomérico (el anterior carbono carbonilo) genera un nuevo par de isómeros, las configuraciones α y β del azúcar (p. ej., α-D-glucopiranosa y β-D-glucopiranosa; v. fig. 7-6), que son anómeros uno del otro. [Nota: en la configuración α, el –OH del carbono anomérico se proyecta hacia el mismo lado que el anillo en una fórmula de proyección de Fischer modificada (fig. 7-6 A), y en una fórmula de proyección de Haworth es *trans* con respecto al grupo CH_2OH (fig. 7-6 B). Las formas α y β no son imágenes especulares y se las denomina diastereoisómeros.] Las enzimas son capaces de distinguir entre estas dos estructuras y utilizar una u otra de manera preferente. Por ejemplo, el glucógeno se sintetiza a partir de α-D-glucopiranosa, mientras que la celulosa se sintetiza a partir de β-D-glucopiranosa. En una solución, los anómeros cíclicos α y β de un azúcar forman espontáneamente (aunque de manera lenta) una mezcla en equilibrio, un proceso conocido como mutarrotación (v. fig. 7-6). [Nota: en el caso de la glucosa, la forma α da cuenta del 36 % de la mezcla.]

2. **Azúcares reductores:** si el grupo hidroxilo en el carbono anomérico de un azúcar cíclico no está unido a otro compuesto por un enlace glucosídico, el anillo puede abrirse. Ese azúcar puede actuar como un agente reductor y se denomina azúcar reductor. Tales azúcares pueden reaccionar con cromógenos (p. ej., reactivo de Benedict) haciendo que el reactivo se reduzca y se coloree, con la oxidación del grupo aldehído del azúcar acíclico. Todos los monosacáridos, aunque no todos los disacáridos, son azúcares reductores. [Nota: la glucosa puede tener el grupo

hidroxilo oxidado a grupo carboxilo, formándose ácido glucurónico (v. pág. 161), o el grupo aldehído oxidado a un grupo hidroxilo, formándose un alcohol.]

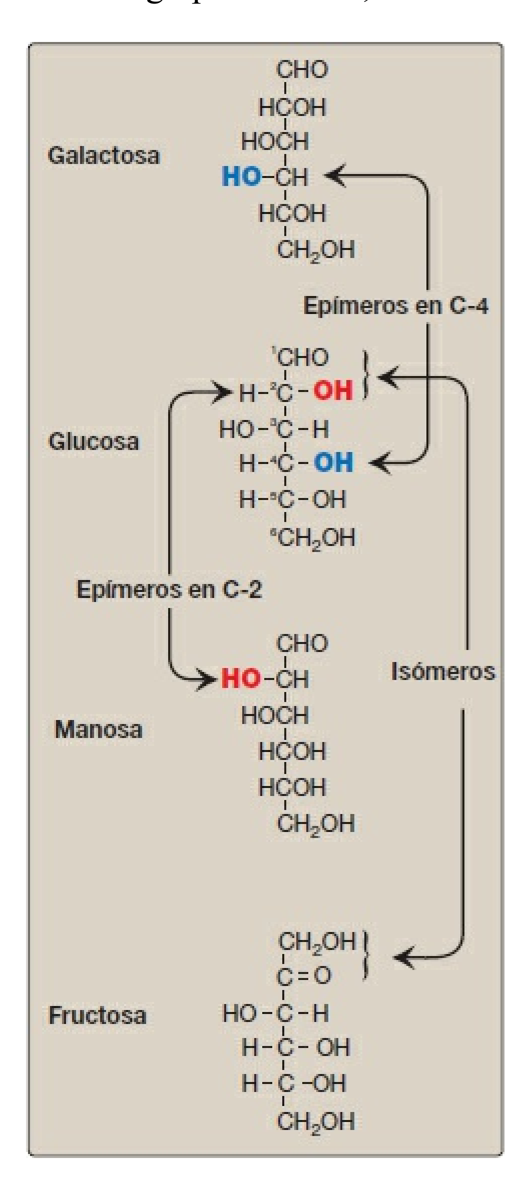


Figura 7-4 Epímeros en C-2 y C-4 y un isómero de la glucosa.

> Una prueba colorimétrica permite detectar un azúcar reductor en la orina. Un resultado positivo es indicativo de una patología subyacente, porque los azúcares no suelen estar presentes en la orina. A continuación, pueden realizarse pruebas más específicas para identificar el azúcar reductor.

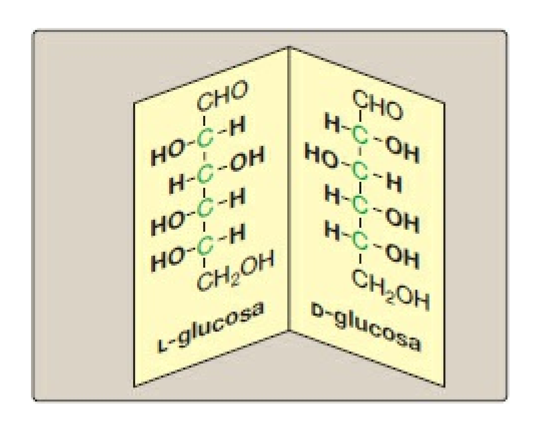


Figura 7-5 Enantiómeros (imágenes especulares) de glucosa. Las designaciones D y L son por comparación con la triosa, gliceraldehído. [Nota: los carbonos asimétricos se muestran en verde.]

D. Unión de los monosacáridos

Los monosacáridos pueden unirse para formar disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los disacáridos importantes son la lactosa (galactosa + glucosa), la sacarosa (glucosa + fructosa) y la maltosa (glucosa + glucosa). Los polisacáridos importantes son el glucógeno ramificado (de origen animal) y el almidón (de origen vegetal) y la celulosa no ramificada (origen vegetal). Todos son polímeros de glucosa. Los enlaces por medio de los cuales se unen los azúcares se denominan enlaces glucosídicos, que se forman por medio de enzimas conocidas como *glucosiltransferasas*. Estas enzimas utilizan azúcares de nucleótidos como el difosfato de uridina-glucosa como sustratos.

1. **Nomenclatura de los enlaces glucosídicos:** los enlaces glucosídicos entre azúcares se nombran de acuerdo con el número de los carbonos conectados y también con respecto a la posición del grupo hidroxilo anomérico del azúcar que interviene en el enlace. Si este hidroxilo anomérico está en la configuración α, la unión es un enlace α. Si está en la configuración β, la unión es un enlace β. La lactosa, por ejemplo, se sintetiza formando una enlace glucosídico entre el carbono 1 de la β-galactosa y el carbono 4 de la glucosa. La unión es, por consiguiente, un enlace glucosídico β (1→4) (v. fig. 7-3). [Nota: puesto que el extremo anomérico del residuo de glucosa no interviene en el enlace glucosídico, sigue siendo (y, por tanto, también la lactosa) un azúcar reductor.]

E. Hidratos de carbono complejos

Los hidratos de carbono pueden estar unidos por medio de enlaces glucosídicos a estructuras que no son hidratos de carbono, entre ellas las bases de purina y pirimidina (que se encuentran en los ácidos nucleicos), los anillos aromáticos (como los que se encuentran en los esteroides y la bilirrubina), las proteínas (que se encuentran en las glucoproteínas y los proteoglucanos) y los lípidos (que se encuentran en los glucolípidos), para formar glucósidos.

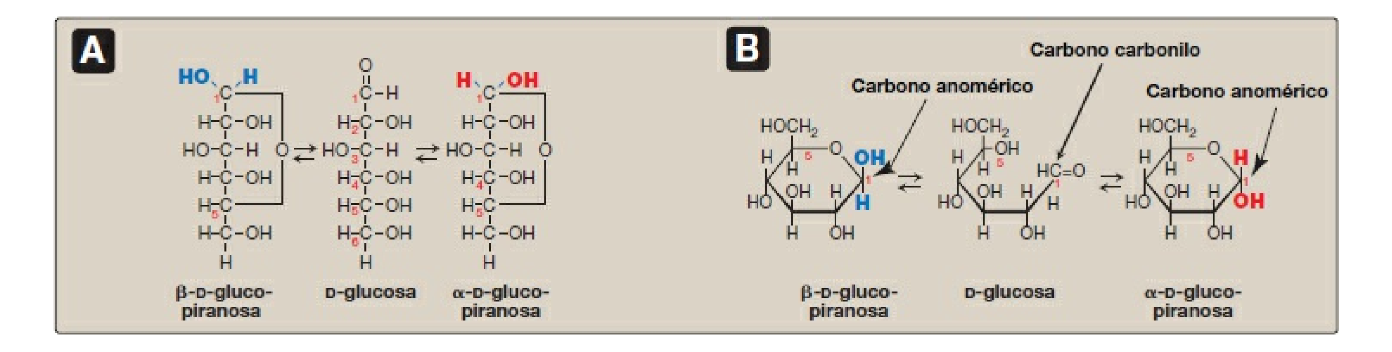


Figura 7-6 A. Interconversión (mutarrotación) de las formas anoméricas α y β de la glucosa mostradas como fórmulas de proyección de Fischer modificadas. **B.** Interconversión mostrada como fórmulas de proyección de Haworth. [Nota: un azúcar con un anillo de seis elementos (5C + 1O) se denomina piranosa, mientras que un anillo de cinco elementos (4C + 1O) es una furanosa. En teoría toda la glucosa de la solución se halla en la forma piranosa.]

1. **N-glucósidos y O-glucósidos:** si el grupo al que está unido el azúcar en la molécula que no es un hidrato de carbono es un grupo $-NH_2$, la estructura es un N-glucósido y el enlace se denomina enlace N-glucosídico. Si el grupo es un –OH, la estructura es un O-glucósido y el enlace es un enlace O-glucosídico (fig. 7-7). [Nota: todos los enlaces glucosídicos azúcar-azúcar son enlaces de tipo O-glucosídico.]

III. DIGESTIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE LA DIETA

Los principales sitios de digestión de los hidratos de carbono de la dieta son la boca y la luz intestinal. Esta digestión es rápida y catalizada por enzimas conocidas como *glucósido hidrolasas (glucosidasas)* que hidrolizan enlaces glucosídicos (fig. 7-8). Dado que en las dietas mixtas de origen animal y vegetal hay pocos monosacáridos, las enzimas son principalmente *endoglucosidasas,* que hidrolizan oligosacáridos y polisacáridos, y *disacaridasas,* que hidrolizan trisacáridos y disacáridos a sus componentes azúcares reductores. Las *glucosidasas* suelen ser específicas para la estructura y la configuración del resto glucosilo que se va a eliminar, así como para el tipo de enlace que se va a romper. Los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono son los monosacáridos glucosa, galactosa y fructosa, que las células del intestino delgado absorben.

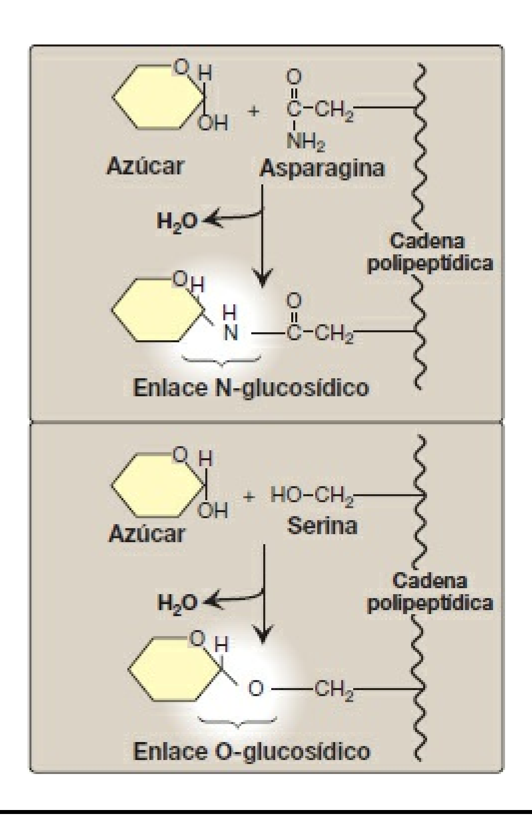


Figura 7-7 Glucósidos: ejemplos de enlaces N-glucosídicos y O-glucosídicos.

A. α-amilasa salival

Los principales polisacáridos de la dieta son de origen vegetal (almidón, compuesto por amilosa y amilopectina) y animal (glucógeno). Durante la masticación, la α-*amilasa salival* actúa brevemente sobre el almidón y el glucógeno de la dieta hidrolizando al azar enlaces α (1→4). [Nota: en la naturaleza existen *endoglucosidasas* α *(1→ 4)* y β *(1→ 4),* pero los seres humanos no producen la última. Por consiguiente, son incapaces de digerir celulosa, un hidrato de carbono de origen vegetal que contiene enlaces glucosídicos β (1→4) entre restos de glucosa.] Puesto que la amilopectina y el glucógeno ramificados también contienen enlaces α (1→6), que la α-*amilasa* no puede hidrolizar, la digestión resultante de su acción contiene una mezcla de oligosacáridos ramificados y no ramificados cortos, conocidos como dextrinas (fig. 7-9). [Nota: también hay disacáridos, ya que son asimismo resistentes a la *amilasa*.] La digestión de hidratos de carbono se detiene transitoriamente en el estómago, porque la acidez elevada inactiva la α-*amilasa salival*.

B. α-amilasa pancreática

Cuando el contenido ácido del estómago alcanza el intestino delgado, es neutralizado por el bicarbonato segregado por el páncreas, y la α-*amilasa pancreática* continúa el proceso de digestión del almidón.

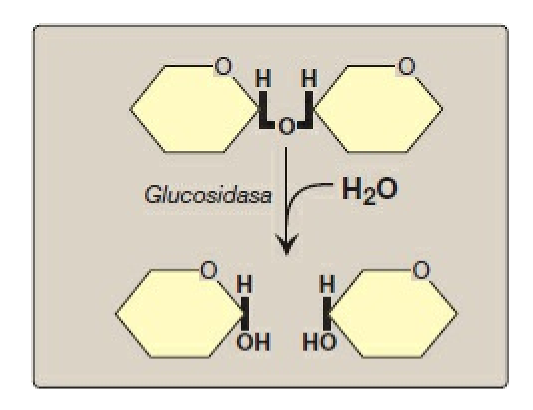


Figura 7-8 Hidrólisis de un enlace glucosídico.

C. Disacaridasas intestinales

Los procesos digestivos finales se llevan a cabo en el revestimiento mucoso del yeyuno superior, e incluyen la acción de varias *disacaridasas* (v. fig. 7-9). Por ejemplo, la *isomaltasa* escinde los enlaces α (1→6) de la isomaltosa, y la *maltasa* rompe los enlaces α (1→4) de la maltosa y la maltotriosa, produciendo ambas glucosa. La *sacarasa* rompe los enlaces α (1→2) de la sacarosa para producir glucosa y fructosa, y la *lactasa (β-galactosidasa)* escinde el enlace β (1→4) de la lactosa para producir galactosa y glucosa. [Nota: Los sustratos de la *isomaltasa* son más variados de lo que su nombre sugiere, ya que hidroliza la mayor parte de la maltosa.] La trehalosa, un disacárido α (1→1) de glucosa que se encuentra en champiñones y otros hongos, es escindida por la *trehalasa*. Estas enzimas son proteínas transmembrana del borde en cepillo de la superficie luminal de las células mucosas del intestino.

> *Sacarasa* e *isomaltasa* son actividades enzimáticas de una sola proteína (SI) que se escinde en dos subunidades funcionales las cuales permanecen asociadas en la membrana celular, formando el complejo *sacarasa-isomaltasa*. En cambio, la *maltasa* es una de las dos actividades enzimáticas de la única proteína de membrana que no se escinde, la *maltasa-glucoamilasa (MGA)*. Su segunda actividad enzimática, la *glucoamilasa,* escinde los enlaces α (1→4) glucosídicos en dextrinas.

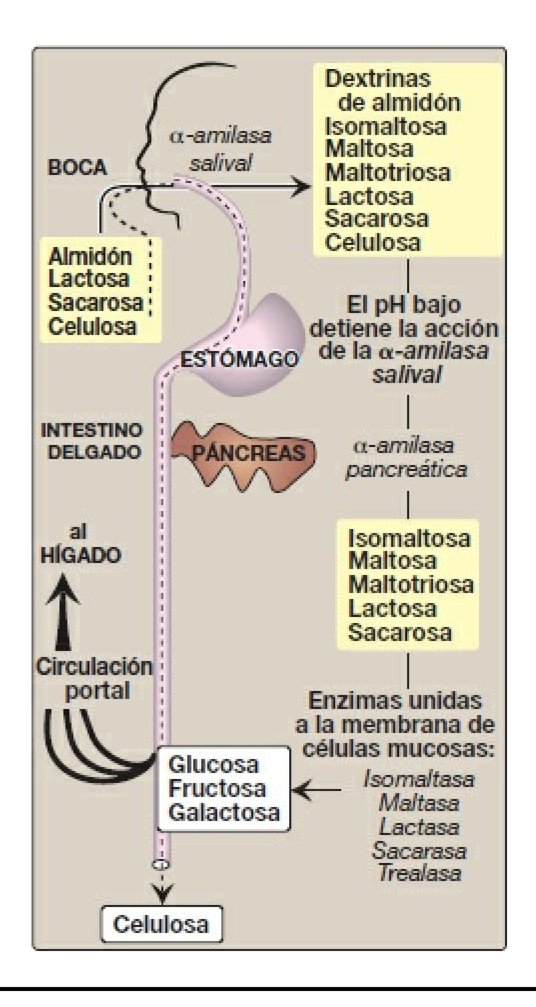


Figura 7-9 Digestión de hidratos de carbono. [Nota: la celulosa, no digerible, entra en el colon y se excreta.]

D. Absorción intestinal de monosacáridos

En el duodeno y en la parte superior del yeyuno se absorben la mayor parte de los productos monosacáridos de la digestión. Sin embargo, los distintos azúcares tienen diferentes mecanismos de absorción (fig. 7-10). Por ejemplo, la galactosa y la glucosa son transportadas hacia las células de la mucosa mediante un proceso activo dependiente de energía, que requiere una captación simultánea de iones de sodio, y la proteína de transporte es el cotransportador 1 de glucosa dependiente de sodio (SGLT-1). La fructosa utiliza un transportador de monosacáridos independiente del sodio y de energía (GLUT- 5) para su absorción. Los tres monosacáridos son transportados desde la célula de la mucosa intestinal hacia la circulación portal por otro transportador más, el GLUT-2. (V. información sobre estos transportadores en pág. 97.)

E. Degradación anómala de los disacáridos

El proceso completo de digestión y absorción de los hidratos de carbono es tan eficiente en los individuos sanos que normalmente todos los carbohidratos digeribles de la dieta ya se han absorbido cuando el material ingerido alcanza la parte inferior del yeyuno. Sin embargo, puesto que son sólo monosacáridos los que se absorben,

cualquier defecto (genético o adquirido) en una actividad *disacaridasa* específica de la mucosa intestinal provoca el paso de glúcidos no digeridos al intestino grueso. Como consecuencia de la presencia de este material osmóticamente activo, se extrae agua desde la mucosa hacia el intestino grueso, lo que provoca diarrea osmótica. Este proceso se ve reforzado por la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono restantes a compuestos de 2 y 3 carbonos (que también son osmóticamente activos) junto con grandes volúmenes de CO_2 y gas H_2, que causan retortijones abdominales, diarrea y flatulencia.

1. **Carencias de enzimas digestivas:** la carencia genética de las *disacaridasas* individuales da por resultado intolerancia a los disacáridos. Las alteraciones en la degradación de los disacáridos pueden deberse también a una diversidad de enfermedades intestinales, desnutrición o fármacos que lesionan la mucosa del intestino delgado. Por ejemplo, en personas sanas con diarrea intensa se pierden rápidamente las enzimas del borde en cepillo y se produce una carencia enzimática adquirida temporal. Por tanto, los pacientes que tienen, o se están recuperando, de esta dolencia no pueden beber ni comer cantidades significativas de productos lácteos o sacarosa sin que se exacerbe la diarrea.

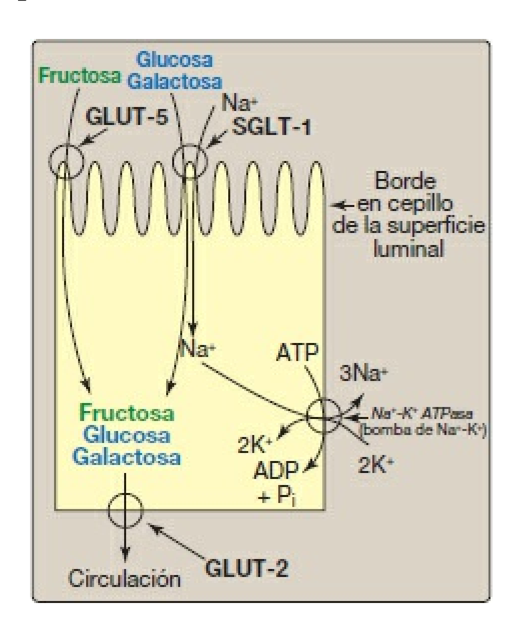


Figura 7-10 Absorción en las células de la mucosa intestinal de los productos monosacáridos de la digestión de los hidratos de carbono. SGLT-1, transportador de glucosa dependiente de sodio.

2. **Intolerancia a la lactosa:** más del 70 % de los adultos de todo el mundo tienen intolerancia a la lactosa (fig. 7-11). Esto se manifiesta particularmente en determinadas poblaciones. Por ejemplo, hasta un 90 % de los adultos descendientes de africanos o asiáticos tienen carencia de *lactasa* y, por consiguiente, son menos capaces de metabolizar la lactosa que los individuos originarios del norte de Europa. La pérdida de la actividad de *lactasa* con la edad representa una reducción en la cantidad de enzima producida. Se piensa que se debe a pequeñas variaciones en la

secuencia de ADN de una región del cromosoma 2 que controla la expresión del gen para la *lactasa,* también en el cromosoma 2. El tratamiento para este trastorno consiste en reducir el consumo de leche y tomar yogures y quesos (la acción bacteriana y el proceso de envejecimiento disminuyen el contenido en lactosa), así como también vegetales verdes como el brócoli, para asegurar la ingesta adecuada de calcio; usar productos tratados con *lactasa*, o tomar *lactasa* en píldoras antes de comer. [Nota: debido a que la pérdida de la *lactasa* es la norma para la mayoría de los adultos en el mundo, es cada vez más común el uso del término «hipolactasia del adulto» para la intolerancia a la lactosa.] Son poco frecuentes los casos de déficit congénito de *lactasa*.

3. **Carencia congénita del complejo sacarasa-isomaltasa:** este trastorno autosómico recesivo provoca una intolerancia a la sacarosa ingerida. La carencia congénita de *sacarasa-isomaltasa* tiene un predominio del 0,02 % en sujetos de ascendencia europea y es mucho más frecuente en la población Inuit de Groenlandia y Canadá. El tratamiento consiste en retirar la sacarosa de la dieta y administrar un tratamiento de restitución de enzimas.

4. **Diagnóstico:** la identificación de una carencia enzimática específica puede obtenerse haciendo pruebas de tolerancia oral con cada uno de los disacáridos. La medición de gas hidrógeno en el aliento es una prueba fiable para determinar la cantidad de hidratos de carbono ingeridos no absorbidos por el organismo, pero sí metabolizados por la flora intestinal (v. fig. 7-11).

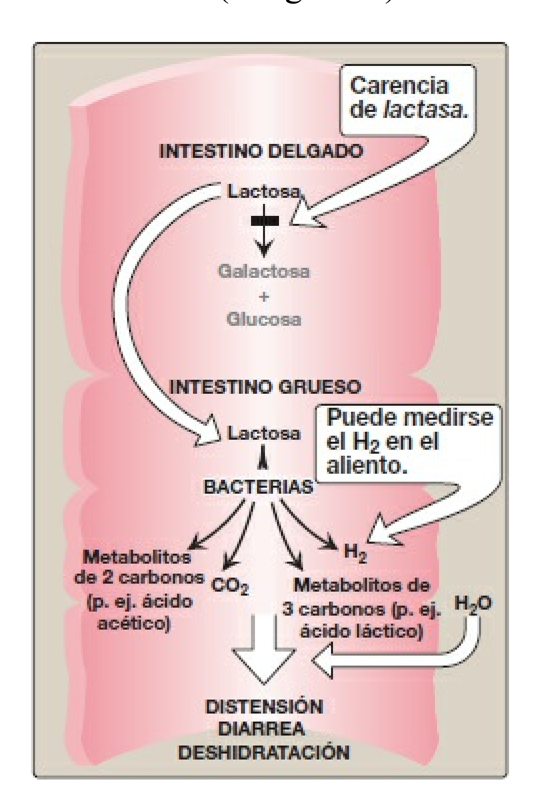


Figura 7-11 Metabolismo anómalo de la lactosa. H_2, gas hidrógeno.

IV. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **monosacáridos** (fig. 7-12) que contienen un grupo aldehído se llaman **aldosas** y los que tienen un grupo ceto se llaman **cetosas.** Los **disacáridos, oligosacáridos** y **polisacáridos** están constituidos por monosacáridos unidos por **enlaces glucosídicos.** Los compuestos con la misma fórmula química pero distinta estructura se llaman **isómeros.** Si dos isómeros de monosacáridos difieren en la configuración alrededor de un átomo de carbono específico (con excepción del carbono carbonilo), se definen como **epímeros** uno del otro. Si un par de azúcares son imágenes especulares **(enantiómeros),** los dos miembros del par se denominan **azúcares D y L.** Si el grupo aldehído en un azúcar acíclico se oxida cuando un agente cromógeno se reduce, ese azúcar es un azúcar reductor. Cuando un azúcar se cicliza, se crea un **carbono anomérico** a partir del grupo aldehído de una aldosa o del grupo ceto de una cetosa. El azúcar puede tener dos configuraciones, α o β. Un azúcar que tiene su carbono anomérico unido a otra estructura forma un **glucósido.** Los azúcares pueden estar unidos a un grupo –NH_2 o a un grupo –OH, y dan lugar a **N-glucósidos** y **O-glucósidos.** La α ***-amilasa salival*** actúa sobre los **polisacáridos de la dieta** (glucógeno, almidón), produciendo oligosacáridos. La α ***-amilasa pancreática*** continúa el proceso de digestión de los hidratos de carbono. Los procesos digestivos finales se llevan a cabo en el **revestimiento mucoso** del **intestino delgado.** Varias *disacaridasas* (p. ej., la ***lactasa*** **[β*-galactosidasa*],** la ***sacarasa,*** la ***isomaltasa*** y la ***maltasa***) producen monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa). Estas enzimas son **proteínas transmembrana** del **borde en cepillo** de las **células de la mucosa intestinal.** La absorción de los monosacáridos requiere transportadores específicos. Si la degradación de los hidratos de carbono es deficiente (como consecuencia de la herencia, de una enfermedad o fármacos que lesionan la mucosa intestinal), pasarán al intestino grueso los hidratos de carbono no digeridos, donde pueden causar **diarrea osmótica.** La fermentación bacteriana del material produce grandes volúmenes de CO_2 y H_2, que provocan retortijones abdominales, diarrea y flatulencia. La **intolerancia a la lactosa,** causada principalmente por pérdida de ***lactasa*** dependiente de la edad **(deficiencia de lactasa del adulto)** es con mucho la más común de estas carencias.

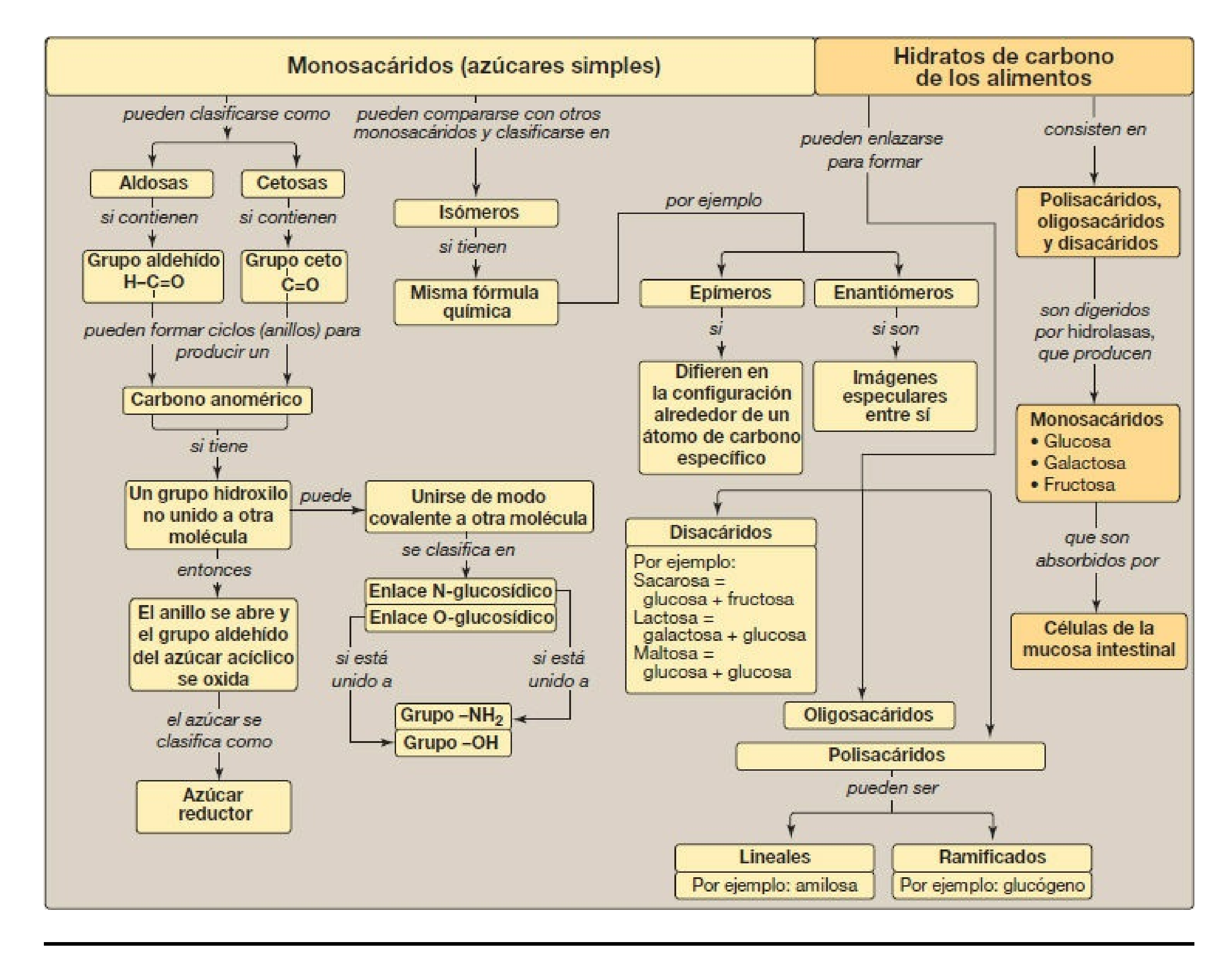


Figura 7-12 Mapa conceptual sobre la clasificación y estructura de los monosacáridos y la digestión de los hidratos de carbono de los alimentos.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

7.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor a la glucosa?

A. Es un epímero en C-4 de la galactosa.

B. Es una cetosa y normalmente se encuentra en forma de anillo de furanosa en disolución.

C. Se produce a partir del almidón de la dieta por acción de la α-amilasa.

D. Se utiliza en los sistemas biológicos sólo en la forma isómera L.

Respuesta correcta = A. La glucosa y la galactosa difieren sólo en la configuración en torno al carbono 4, y por tanto son epímeros en C-4, que son interconvertibles por la acción de una epimerasa. La glucosa es un azúcar aldosa que existe normalmente como un anillo de piranosa en disolución. La fructosa, sin embargo,

es una cetosa con un anillo de furanosa. La α-amilasa no produce monosacáridos. El isómero D de los hidratos de carbono es la forma que se encuentra más habitualmente en los sistemas biológicos, en contraste con los aminoácidos.

7.2 Un joven entró en el consultorio de su médico quejándose de distensión abdominal y diarrea. Tenía los ojos hundidos y el médico notó otros signos de deshidratación. La temperatura del paciente era normal. Explicó que el episodio se había presentado tras una fiesta de cumpleaños en la que había participado en una competición sobre quién tomaba más helados. El paciente informó de episodios previos de naturaleza similar tras la ingestión de una cantidad importante de productos lácteos. Este cuadro clínico se debe más probablemente a una deficiencia en la actividad de:

A. Isomaltasa.
B. Lactasa.
C. α-amilasa pancreática.
D. α-amilasa salival.
E. Sacarasa.

Respuesta correcta = B. Los síntomas físicos sugieren carencia de una enzima responsable de la degradación de hidratos de carbono. Los síntomas observados tras la ingestión de productos lácteos sugieren que el paciente tiene déficit de lactasa.

7.3 El análisis sistemático de la orina de un paciente pediátrico asintomático mostró una reacción positiva con Clinitest (un método de reducción de cobre que detecta azúcares reductores), pero una reacción negativa a la prueba de glucosa oxidasa para detectar glucosa. Utilizando estos datos, indique en la tabla que hay debajo cuál de los azú-cares estaría presente (SÍ) o no lo estaría (NO) en la orina del sujeto.

AZÚCAR	SÍ	NO
Fructosa		
Galactosa		
Glucosa		
Lactosa		
Sacarosa		
Xilulosa		

Todos los azúcares mencionados, a excepción de la sacarosa y la glucosa, podrían estar presentes en la orina de dicho sujeto. Clinitest es una prueba inespecífica que

produce un cambio de color si la orina es positiva para sustancias reductoras, entre ellas, azúcares reductores (fructosa, galactosa, glucosa, lactosa y xilulosa). Puesto que la sacarosa no es un azúcar reductor, no es detectado por el Clinitest. La prueba de la glucosa oxidasa detectará sólo glucosa y no puede detectar otros azúcares. La prueba de glucosa oxidasa negativa frente a una prueba positiva de azúcares reductores significa que la glucosa no puede ser el azúcar reductor en la orina del paciente.

7.4 ¿Por qué se administran inhibidores de la α-glucosidasa, tales como acarbosa y miglitol, que se ingieren con las comidas, para tratar la diabetes? ¿Qué efecto tendrán estos fármacos en la digestión de la lactosa?

Los inhibidores de la α-glucosidasa desaceleran la producción de glucosa a partir de hidratos de carbono de los alimentos, con lo que reducen el aumento posprandial de la glucemia y facilitan un mejor control de ésta en los diabéticos. Estos fármacos carecen de efecto en la digestión de la lactosa porque este disacárido contiene un enlace glucosídico β, no un enlace glucosídico α.

Introducción al metabolismo y glucólisis 8

I. INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO

En el capítulo 5 se analizaron reacciones enzimáticas aisladas con la intención de explicar los mecanismos de la catálisis. Sin embargo, en las células, estas reacciones raramente se producen de manera aislada, sino que están organizadas en secuencias de múltiples etapas denominadas vías o rutas, como la vía de la glucólisis (fig. 8-1). En una vía, el producto de una reacción sirve como sustrato de la siguiente reacción. Diferentes vías también pueden cruzarse y formar una red integrada de reacciones químicas dirigidas a un objetivo. A estas reacciones se las denomina colectivamente metabolismo, que es la suma de todos los cambios químicos que se producen en una célula, un tejido o el organismo. La mayoría de las vías pueden clasificarse como catabólicas (degradativas) o anabólicas (sintéticas). Las reacciones catabólicas degradan moléculas complejas, como las proteínas, los polisacáridos y los lípidos, a unas pocas moléculas simples (p. ej., el CO_2, el NH_3 [amoníaco] y el H_2O). Las vías anabólicas forman productos finales complejos a partir de precursores simples, por ejemplo, la síntesis del polisacárido glucógeno a partir de la glucosa. [Nota: las vías que regeneran un componente se denominan ciclos.] Los siguientes capítulos están enfocados a las vías metabólicas centrales que intervienen en la síntesis y degradación de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos.

A. Mapa metabólico

Resulta práctico investigar el metabolismo examinando las vías que lo componen. Cada vía está compuesta por secuencias de múltiples enzimas y cada enzima, a su vez, puede exhibir importantes características catalíticas o reguladoras. Con objeto de proporcionar al lector una «imagen completa», en la figura 8-2 se presenta un mapa metabólico que contiene las vías centrales importantes del metabolismo energético. Este mapa es útil para trazar conexiones entre vías, visualizar el «movimiento» direccional de los productos intermedios metabólicos y representar gráficamente el efecto del bloqueo de una vía sobre el flujo de productos intermedios (p. ej., como consecuencia de un fármaco o de una carencia enzimática hereditaria). En los capítulos siguientes de este libro, cada vía que se comente se caracterizará repetidas veces como parte del mapa metabólico mayor que se muestra en la figura 8-2.

B. Vías catabólicas

Las vías o rutas catabólicas sirven para capturar la energía química en forma de trifosfato de adenosina (ATP) a partir de la degradación de moléculas de combustibles ricos en energía. El catabolismo permite también que las moléculas de la dieta (o

moléculas de nutrientes almacenadas en las células) se conviertan en unidades estructurales necesarias para la síntesis de moléculas complejas. La generación de energía por degradación de moléculas complejas se produce en tres etapas (fig. 8-3). [Nota: las vías catabólicas normalmente son oxidativas y necesitan coenzimas oxidadas como el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+).]

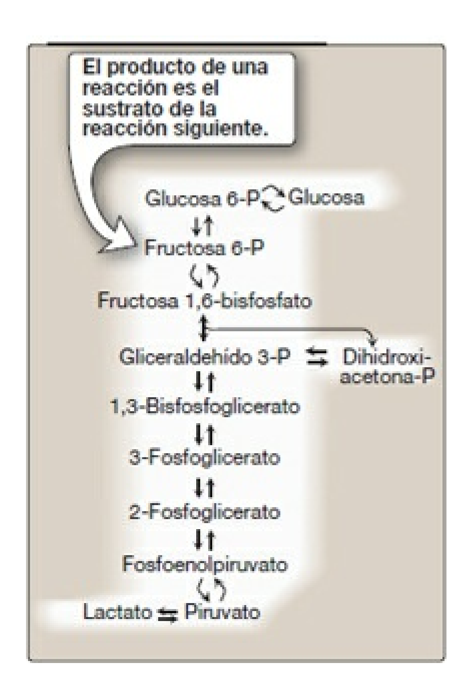


Figura 8-1 Glucólisis, un ejemplo de una vía metabólica. [Nota: para pasar de piruvato a fosfoenolpiruvato se requieren dos reacciones.] Las flechas curvadas de la reacción (⟲) indican reacciones directas e inversas que son catalizadas por distintas enzimas. P, fosfato.

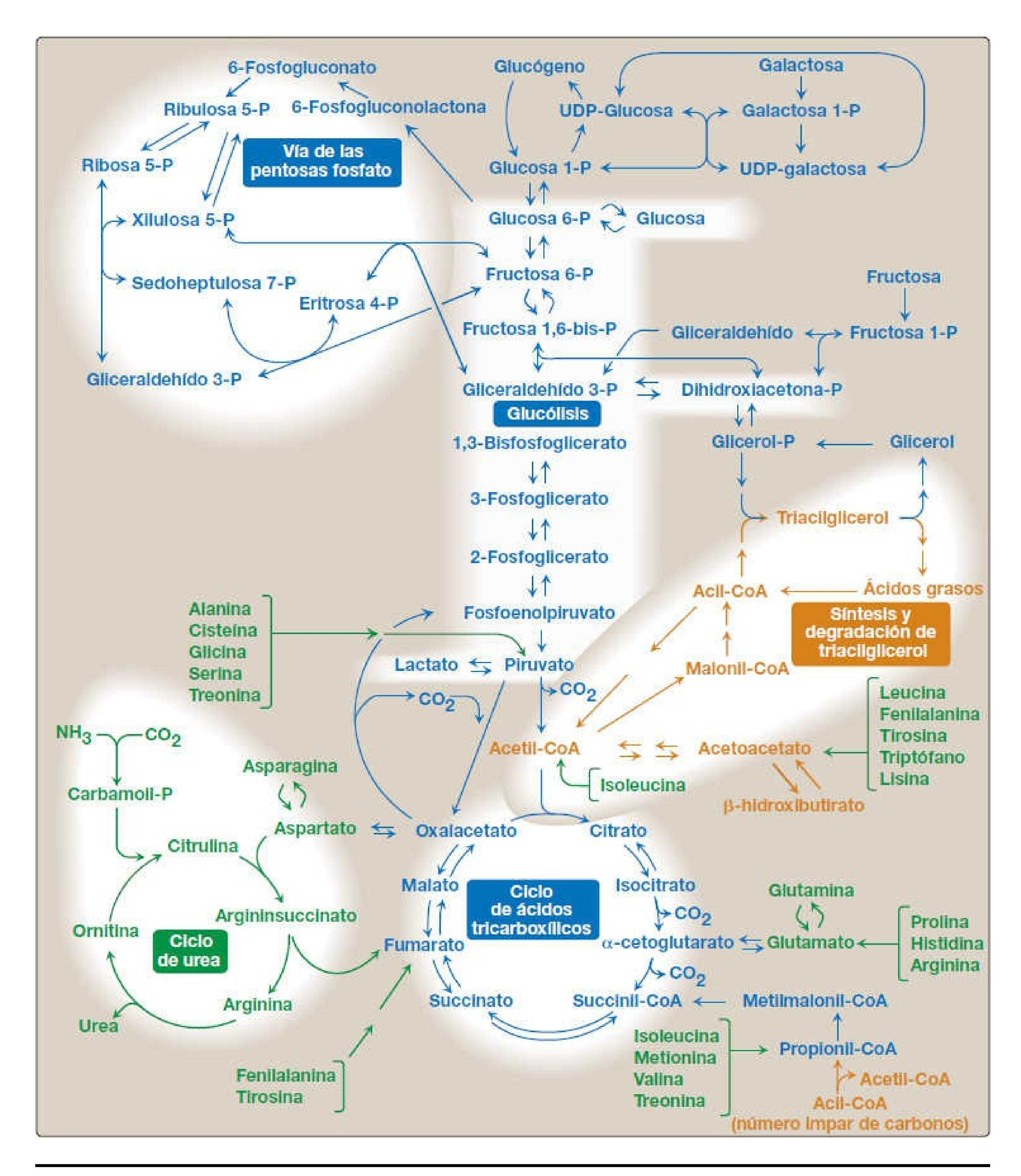


Figura 8-2 Reacciones importantes del metabolismo intermediario. Se destacan varias vías importantes que se comentarán en próximos capítulos. Las flechas de reacción curvas (⟲) indican reacciones directas e inversas catalizadas por diferentes enzimas. Las flechas rectas (⇆) indican que las reacciones directas e inversas se catalizan por medio de la misma enzima. **Texto azul** = productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono; **texto marrón** = productos intermedios del metabolismo de lípidos; **texto verde** = productos intermedios del metabolismo de proteínas. CoA, coenzima A; P, fosfato; UDP, difosfato de uridina.

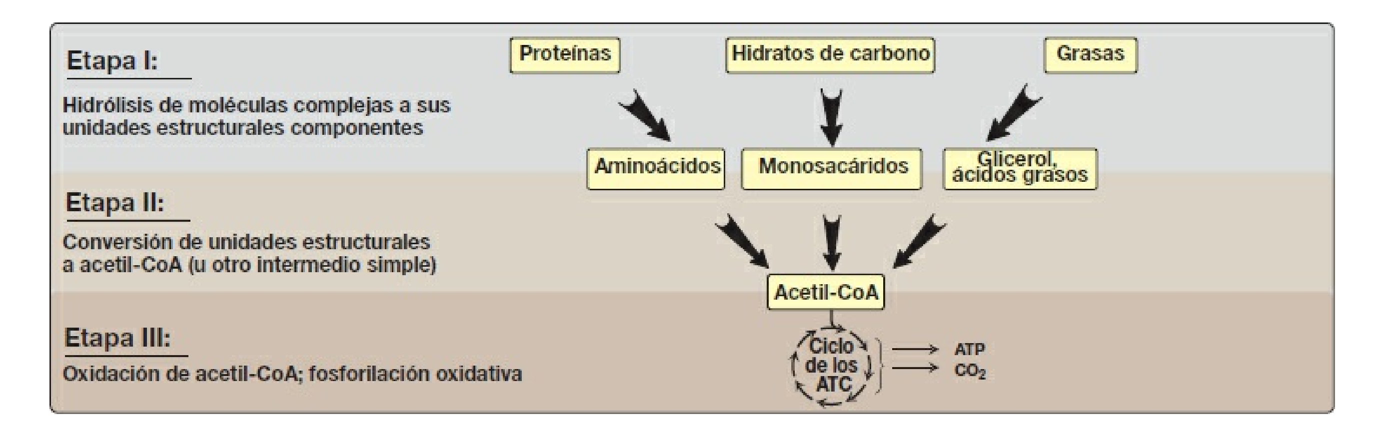


Figura 8-3 Tres etapas del catabolismo. CoA, coenzima A; ATC, ácidos tricarboxílicos.

1. **Hidrólisis de moléculas complejas:** en la primera etapa, las moléculas complejas se descomponen en sus unidades estructurales componentes. Por ejemplo, las proteínas se degradan a aminoácidos, los polisacáridos a monosacáridos, y las grasas (triacilgliceroles) a ácidos grasos libres y glicerol.

2. **Conversión de unidades estructurales en productos intermedios simples:** en la segunda etapa, estas unidades estructurales diversas se siguen degradando a acetil-coenzima A (acetil-CoA) y otras pocas moléculas simples. Se captura energía como ATP, pero la cantidad es pequeña comparada con la energía que se produce durante la tercera etapa del catabolismo.

3. **Oxidación de la acetil-coenzima A:** el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) (v. pág. 109) es la vía común final en la oxidación de moléculas de combustible como la acetil-CoA. La oxidación de acetil-CoA genera grandes cantidades de ATP a medida que los electrones fluyen desde el NADH y el dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$) hasta el oxígeno mediante la fosforilación oxidativa (v. pág. 73).

C. Vías anabólicas

Las reacciones anabólicas combinan moléculas pequeñas, como los aminoácidos, para formar moléculas complejas, como las proteínas (fig. 8-4). Las reacciones anabólicas necesitan energía (son endergónicas), que por lo general se obtiene de la hidrólisis del ATP a difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i). Las reacciones anabólicas abarcan a menudo reducciones químicas en las que el poder reductor lo proporciona con mayor frecuencia el dador de electrones NADPH (v. pág. 147). Nótese que el catabolismo es un proceso convergente (es decir, una gran diversidad de moléculas se transforman en unos pocos productos finales comunes). Por el contrario, el anabolismo es un proceso divergente en el cual unos pocos precursores biosintéticos forman una amplia diversidad de productos poliméricos o complejos.

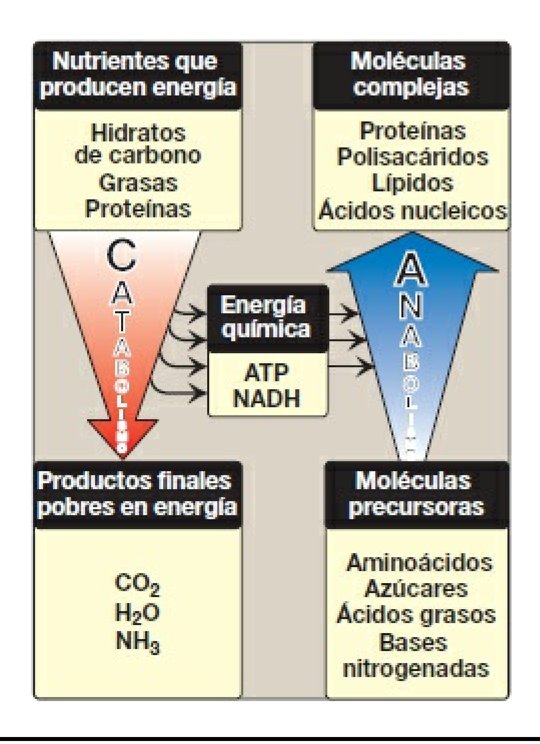


Figura 8-4 Comparación de vías catabólicas y anabólicas. ATP, trifosfato de adenosina; NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina.

II. REGULACIÓN DEL METABOLISMO

Las vías del metabolismo deben estar coordinadas para que la producción de energía o la síntesis de productos finales satisfaga las necesidades de la célula. Además, las células no funcionan de manera aislada, antes bien, son parte de un grupo de tejidos que interaccionan. Por tanto, se ha desarrollado un sofisticado sistema de comunicación para coordinar las funciones del organismo. Las señales reguladoras que informan a una célula determinada del estado metabólico del organismo en su conjunto son las hormonas, los neurotransmisores y la disponibilidad de nutrientes. Éstos, a su vez, influyen en las señales generadas dentro de la célula (fig. 8-5).

A. Comunicación intracelular

La velocidad de una vía metabólica puede responder a señales reguladoras que surgen del interior de la célula. Por ejemplo, la velocidad de una vía puede estar influida por la disponibilidad de sustratos, la inhibición por el producto o alteraciones en los niveles de activadores o inhibidores alostéricos. Estas señales intracelulares desencadenan normalmente respuestas rápidas y son importantes para la regulación del metabolismo en cada momento.

B. Comunicación intercelular

La capacidad para responder a las señales intercelulares es esencial para el desarrollo y la supervivencia de todos los organismos. La señalización entre células proporciona una integración de largo alcance del metabolismo y suele provocar una respuesta,

como un cambio en la expresión génica, que es más lenta que la observada con las señales intracelulares. La comunicación entre células puede estar mediada, por ejemplo, por el contacto entre las superficies y, en algunos tejidos, por la formación de uniones en hendidura o uniones tipo *gap,* que permiten la comunicación directa entre los citoplasmas de células adyacentes. Sin embargo, para el metabolismo energético, la vía de comunicación más importante es la señalización química entre las células, por medio de hormonas transportadas por la sangre o por medio de neurotransmisores.

C. Sistemas de segundos mensajeros

Puede imaginarse a las hormonas o neurotransmisores como señales y a un receptor como un detector de señales. Cada componente sirve como un nexo en la comunicación entre acontecimientos extracelulares y cambios químicos dentro de la célula. Muchos receptores señalan su reconocimiento de un ligando unido iniciando una serie de reacciones que, en último término, provocan una respuesta intracelular específica. Las moléculas «segundo mensajero»—llamadas así porque intervienen entre el mensajero original (el neurotransmisor o la hormona) y el efecto final en la célula—son parte de la cascada de acontecimientos que traduce la unión de la hormona o neurotransmisor en una respuesta celular. Dos de los sistemas de segundo mensajero más reconocidos son el sistema calcio/fosfatidilinositol (v. pág. 205) y el sistema de la *adenilato ciclasa,* que es particularmente importante en la regulación de vías del metabolismo intermediario.

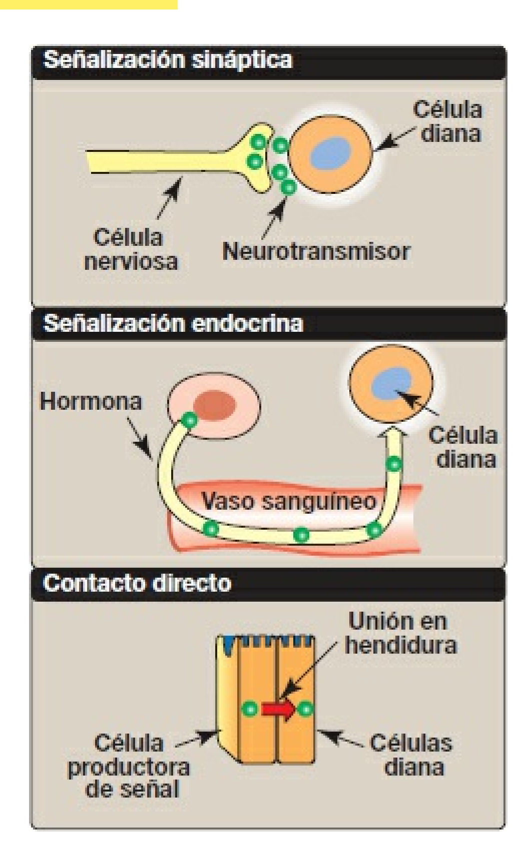


Figura 8-5 Algunos mecanismos comúnmente usados para transmisión de señales reguladoras entre las células.

D. Adenilato ciclasa

El reconocimiento de una señal química por receptores de la membrana plasmática (celulares), como los receptores β-adrenérgicos y α_2-adrenérgicos, provoca un aumento o una disminución en la actividad de la *adenilato ciclasa (AC)*. Ésta es una enzima unida a la membrana que convierte el ATP en monofosfato de 3',5'-adenosina (comúnmente llamado AMP cíclico o AMPc). Las señales químicas son más a menudo hormonas o neurotransmisores, cada uno de los cuales se une a un único tipo de receptor de membrana. Por consiguiente, los tejidos que responden a más de una señal química deben tener varios receptores diferentes, cada uno de los cuales puede estar unido a una *AC*. Estos receptores, conocidos como receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*), se caracterizan por un dominio extracelular de unión al ligando, siete hélices α transmembrana y un dominio intracelular que interactúa con las proteínas G (fig. 8-6).

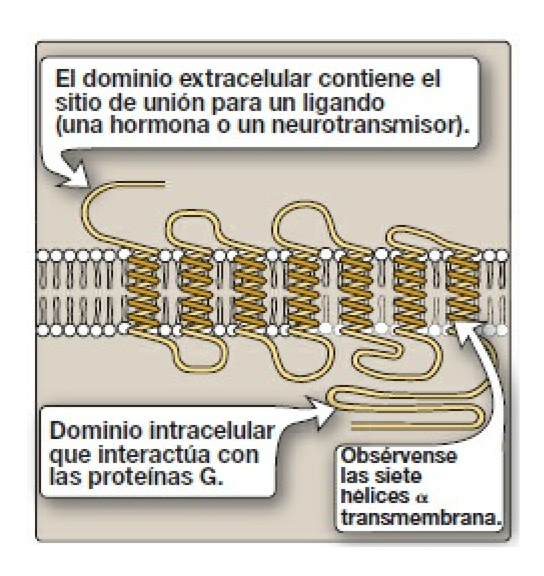


Figura 8-6 Estructura de un típico receptor de la membrana plasmática acoplado a proteína G.

1. **Proteínas reguladoras dependientes de trifosfato de guanosina:** el efecto del GPCR ocupado, activado, en la formación del segundo mensajero no es directo, antes bien, está mediado por trímeros proteicos especializados (subunidades α, β, γ) de la membrana celular. Estas proteínas, denominadas proteínas G porque la subunidad α se une a nucleótidos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] y difosfato de guanosina [GDP]), constituyen un eslabón en la cadena de comunicación entre el receptor y la *AC*. En la forma inactiva de una proteína G, la subunidad α se une al GDP (fig. 8-7). La unión del ligando causa un cambio conformacional en el receptor, que induce la sustitución de este GDP por GTP. La forma unida a GTP de la subunidad α se disocia de las subunidades βγ y se desplaza a la *AC,* donde es activada. Por cada receptor activado se forman muchas moléculas

de proteína Gα activa. [Nota: la capacidad de una hormona o de un neurotransmisor para estimular o inhibir la *AC* depende del tipo de proteína Gα que está unida al receptor. Un tipo, denominado G_s, estimula la *AC,* mientras otro tipo, denominado G_i, inhibe la enzima (no se muestra en la fig. 8-7).] Las acciones del complejo proteína Gα-GTP son de corta duración porque la proteína Gα tiene una actividad *GTPasa* inherente, que da como resultado la rápida hidrólisis del GTP a GDP. Esto causa la inactivación de la proteína Gα, su disociación de la *AC* y su reasociación al dímero βγ.

> Las toxinas de *Vibrio cholerae* (cólera) y *Bordetella pertussis* (tosferina) causan la activación inapropiada de la *adenilato ciclasa* por modificación covalente (ribosilación de ADP) de diferentes proteínas G. En el caso del cólera, se inhibe la actividad de *GTPasa* de la proteína $G\alpha_s$ en las células del intestino. En el caso de la tosferina, se desactiva $G\alpha_i$ en las células de las vías respiratorias.

2. **Proteína cinasas:** el siguiente eslabón clave en el sistema de segundo mensajero del AMPc es la activación por el AMPc de una familia de enzimas llamadas *proteína cinasas* dependientes del AMPc, como la *proteína cinasa A* (fig. 8-8). El AMPc activa la *proteína cinasa A* al unirse a sus dos subunidades reguladoras, causando la liberación de dos subunidades catalíticas activas. Las subunidades activas catalizan la transferencia de fosfato desde el ATP hacia restos de serina o de treonina específicos de sustratos proteicos. Las proteínas fosforiladas pueden actuar directamente sobre los canales de iones de las células o, si son enzimas, pueden activarse o inhibirse. La *proteína cinasa A* también puede fosforilar proteínas que se unen a ADN, provocando cambios en la expresión génica (v. p. 456). [Nota: varios tipos de *proteína cinasas* no son dependientes del AMPc, p. ej., la *proteína cinasa C,* que se describe en la pág. 205.]

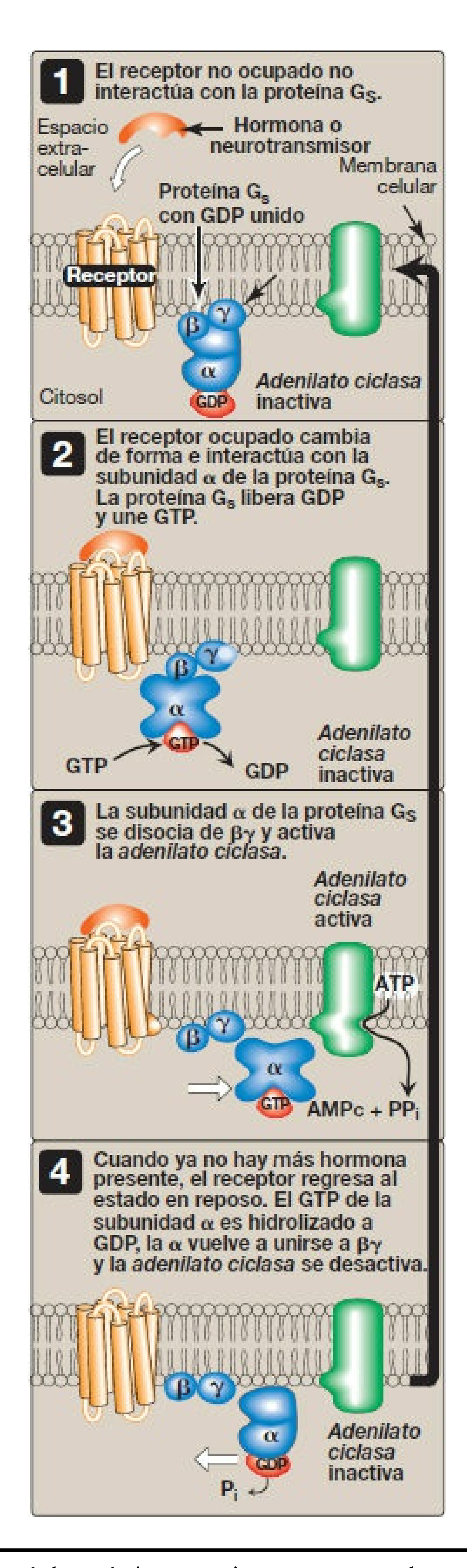


Figura 8-7 El reconocimiento de señales químicas por ciertos receptores de membrana provoca un aumento (o,

menos a menudo, una disminución) de la actividad de la *adenilato ciclasa*.

3. **Desfosforilación de proteínas:** los grupos fosfato añadidos a las proteínas por las *proteína cinasas* son retirados por las *proteinfosfatasas,* enzimas que escinden hidrolíticamente los ésteres de fosfato (v. fig. 8-8). Esto asegura que no sean permanentes los cambios en la actividad de la proteína inducidos por la fosforilación.

4. **Hidrólisis del monofosfato de adenosina cíclico:** el AMPc es hidrolizado rápidamente a 5'-AMP por la *AMPc fosfodiesterasa,* una enzima de una familia de enzimas que escinden el enlace 3',5'-fosfodiéster cíclico. El 5'-AMP no es una molécula de señalización intracelular. Por consiguiente, los efectos de los aumentos de AMPc mediados por neurotransmisores u hormonas terminan rápidamente si se elimina la señal extracelular. [Nota: los derivados de la metilxantina, como la cafeína, inhiben la *fosfodiesterasa*.]

III. VISIÓN GENERAL DE LA GLUCÓLISIS

Todos los tejidos utilizan la vía glucolítica para la oxidación de la glucosa con el fin de proporcionar energía (en forma de ATP) y productos intermedios para otras vías metabólicas. La glucólisis constituye el núcleo central del metabolismo de los hidratos de carbono porque prácticamente todos los azúcares, provengan de la dieta o de reacciones catabólicas del organismo, pueden convertirse en última instancia en glucosa (fig. 8-9 A). El piruvato es el producto final de la glucólisis en células con mitocondrias y una fuente adecuada de oxígeno. Esta serie de 10 reacciones se denomina glucólisis aerobia porque se necesita oxígeno para reoxidar el NADH formado durante la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato (fig. 8-9 B). La glucólisis aerobia prepara el camino para la descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil-CoA, un combustible principal del ciclo de los ATC. La alternativa es la reducción del piruvato a lactato a medida que el NADH se oxida a NAD^+(fig. 8-9 C). Esta conversión de glucosa a lactato se denomina glucólisis anaerobia porque puede producirse sin la participación del oxígeno. La glucólisis anaerobia permite la producción de ATP en tejidos que carecen de mitocondrias (p. ej., eritrocitos y porciones del ojo) o en células privadas de oxígeno suficiente.

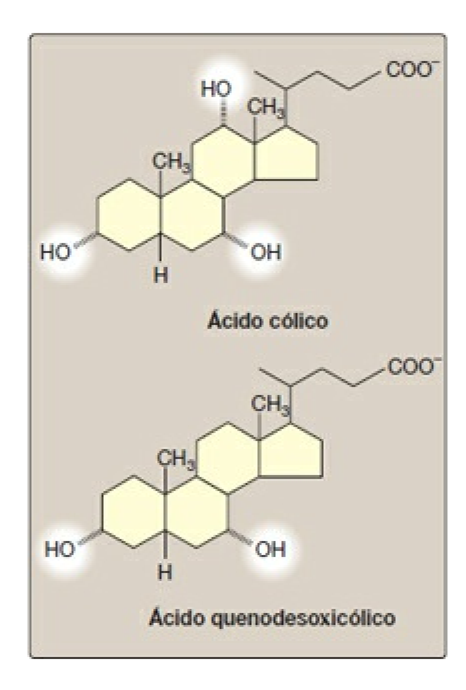


Figura 8-8 Acciones del AMP cíclico (AMPc). P_i, fosfato inorgánico.

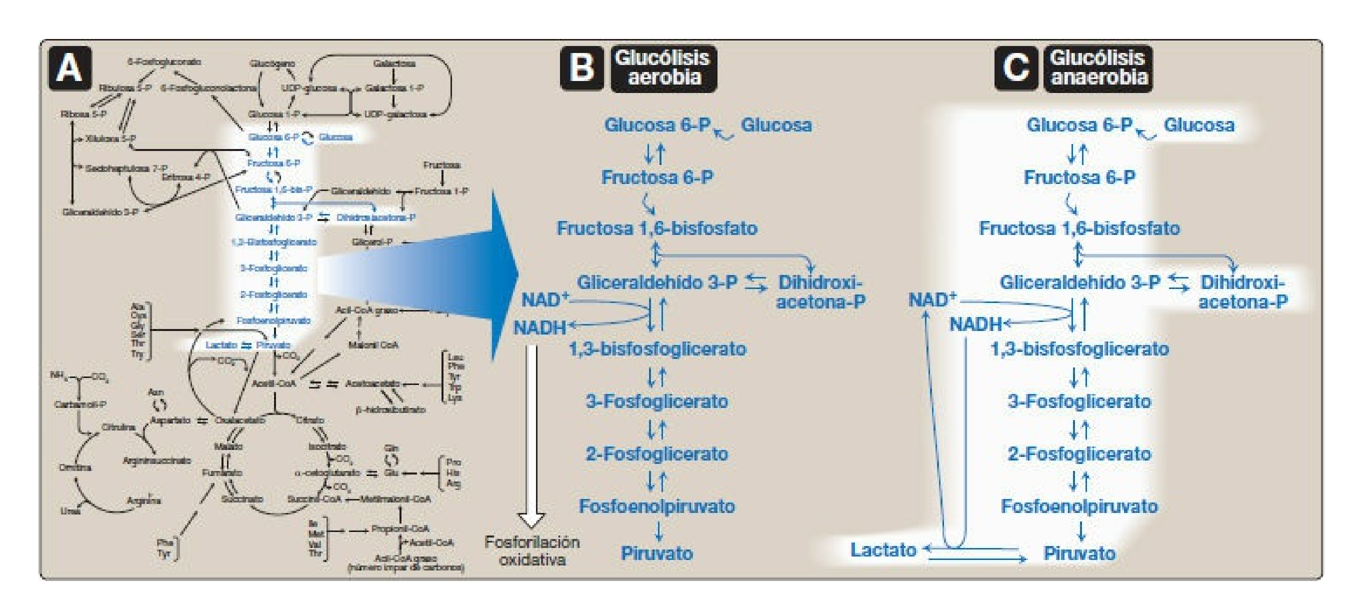


Figura 8-9 A. Glucólisis mostrada como una de las vías esenciales del metabolismo energético. **B.** Reacciones de glucólisis aerobia. **C.** Reacciones de glucólisis anaerobia. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

IV. TRANSPORTE DE GLUCOSA AL INTERIOR DE LAS CÉLULAS

La glucosa no se puede difundir directamente al interior de las células sin que entre por uno de los dos mecanismos de transporte: un sistema de transporte por difusión facilitada, independiente de Na^+, o un sistema cotransportador de Na^+-monosacáridos dependiente de ATP.

A. Sistema de transporte por difusión facilitada independiente de sodio

Este sistema está mediado por una familia de al menos 14 transportadores de glucosa presente en las membranas celulares. Se denominan GLUT-1 a GLUT-14 (isoformas 1-14 del transportador de glucosa). Estas proteínas transportadoras monoméricas existen en la membrana en dos estados conformacionales (fig. 8-10). La glucosa extracelular se une al transportador, que, como consecuencia, altera su conformación y transporta la glucosa a través de la membrana celular.

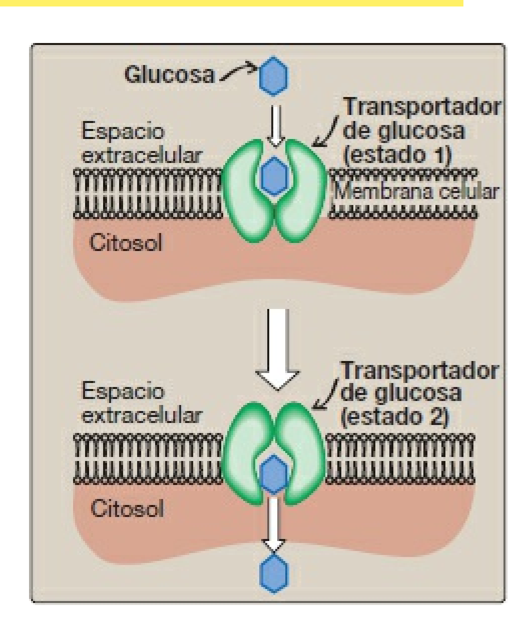


Figura 8-10 Representación esquemática del transporte facilitado de glucosa a través de una membrana celular. [Nota: las proteínas transportadoras de glucosa son monoméricas y constan de 12 hélices α transmembrana.]

1. **Especificidad tisular de la expresión génica de los transportadores de glucosa:** los GLU muestran un patrón de expresión específico de tejido. Por ejemplo, el GLUT-3 es el transportador de glucosa principal en las neuronas. El GLUT-1 es abundante en los eritrocitos y la barrera hematoencefálica, pero es escaso en el músculo adulto, mientras que el GLUT-4 es abundante en el músculo y en el tejido adiposo. [Nota: la insulina aumenta el número de transportadores GLUT-4 activos en estos tejidos. (V. información sobre la insulina y el transporte de glucosa en la pág. 311.)] GLUT-2 abunda en el hígado, el riñón y las células β del páncreas. Las otras isoformas del GLUT tienen también distribuciones específicas de tejido.

2. **Funciones especializadas de las isoformas transportadoras de glucosa:** en la difusión facilitada, el movimiento de la glucosa mediado por un transportador es a favor de gradiente de concentración (es decir, de una concentración elevada de glucosa a una menor concentración y, por tanto, no requiere energía). Por ejemplo, el GLUT-1, el GLUT-3 y el GLUT-4 intervienen fundamentalmente en la captación de glucosa desde la sangre. Por el contrario, el GLUT-2, en el hígado y en el riñón, puede transportar glucosa al interior de estas células cuando los niveles de glucosa son altos o transportar glucosa desde las células hacia la sangre cuando los niveles

de glucosa en sangre son bajos (p. ej., durante el ayuno). El GLUT-5 es inusual en el sentido de que es el transportador principal para la fructosa (no la glucosa) en el intestino delgado y en los testículos.

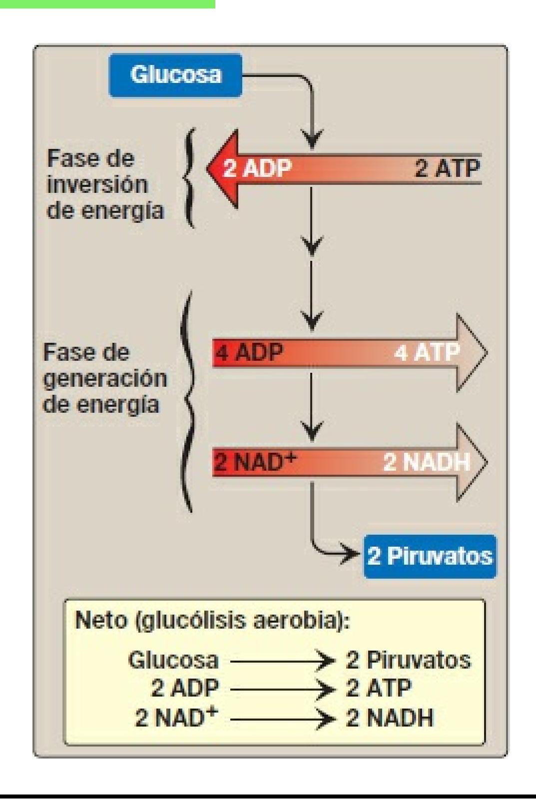


Figura 8-11 Dos fases de glucólisis aerobia. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

B. Sistema cotransportador de sodio-monosacáridos

Éste es un proceso de transporte de glucosa «en contra» de un gradiente de concentración (es decir, desde concentraciones de glucosa bajas en el exterior de la célula hacia concentraciones más altas dentro de la célula), que requiere energía. Este sistema es un proceso mediado por portador en el que el movimiento de glucosa está acoplado al gradiente de concentración de Na^+, que se transporta al mismo tiempo al interior de la célula. El transportador es un transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT, *sodium-dependent glucose transport*). Este tipo de transporte se produce en las células epiteliales del intestino (v. pág. 87), los túbulos renales y el plexo coroideo. [Nota: el plexo coroideo, parte de la barrera hematoencefálica, también contiene GLUT-1.]

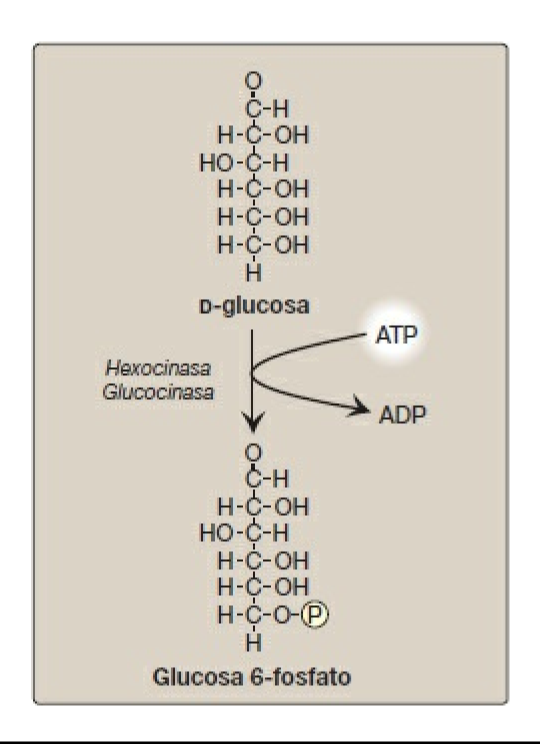


Figura 8-12 Fase de inversión de energía: fosforilación de glucosa. [Nota: las *cinasas* utilizan ATP unido a un ion metálico divalente, más habitualmente Mg^{2+}.]

V. REACCIONES DE LA GLUCÓLISIS

La conversión de glucosa a piruvato tiene lugar en dos etapas (fig. 8-11). Las primeras cinco reacciones de glucólisis corresponden a una fase de inversión de energía en la que se sintetizan las formas fosforiladas de los productos intermedios a expensas del ATP. Las reacciones posteriores de glucólisis constituyen una fase de generación de energía en la que se forman 2 moléculas netas de ATP por fosforilación a nivel de sustrato (v. pág. 102) por molécula de glucosa metabolizada.

A. Fosforilación de glucosa

Las moléculas fosforiladas de azúcar no penetran fácilmente a través de las membranas celulares, porque no hay portadores específicos transmembrana para ellas y porque son demasiado polares para difundir a través del centro lipídico de la membrana celular. La fosforilación irreversible de la glucosa (fig. 8-12), por consiguiente, atrapa eficazmente el azúcar como glucosa 6-fosfato citosólica, y lo destina así a un ulterior metabolismo en la célula. Los mamíferos tienen cuatro isoenzimas (I-IV) de la enzima *hexocinasa* que cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa 6-fosfato.

1. **Hexocinasas I-III:** en la mayoría de los tejidos, la fosforilación de la glucosa es catalizada por una de estas isoenzimas de la *hexocinasa,* una de las tres enzimas reguladoras de la glucólisis (v. también *fosfofructocinasa* y *piruvato cinasa*). Estas isoenzimas tienen una amplia especificidad de sustrato y son capaces de fosforilar

varias hexosas además de glucosa. La glucosa 6-fosfato, el producto de la reacción, las inhibe y se acumula cuando se reduce el metabolismo posterior de esta hexosa fosfato. Las *hexocinasas I* a *III* tienen una constante de Michaelis (K_m) baja (y, por tanto, una afinidad elevada, v. pág. 59) para la glucosa. Esto permite la fosforilación eficaz y el posterior metabolismo de glucosa aun cuando las concentraciones tisulares de glucosa son bajas (fig. 8-13). Estas isoenzimas, sin embargo, tiene una velocidad máxima ($V_{máx}$) baja (v. p. 59) para la glucosa y, por consiguiente, no secuestra (atrapa) fosfato celular en la forma de hexosas fosforiladas ni fosforila más azúcares de los que puede utilizar la célula.

2. **Hexocinasa IV (o glucocinasa):** en las células del parénquima hepático y en las células β de los islotes pancreáticos, la *glucocinasa* (la isoenzima *hexocinasa IV*) es la enzima predominante responsable de la fosforilación de la glucosa. En las células β, la *glucocinasa* funciona como sensor de glucosa, determinando el umbral para la secreción de insulina (v. pág. 309). [Nota: la *hexocinasa IV* también funciona como detector de glucosa en las neuronas del hipotálamo, y tiene un cometido clave en la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia (v. pág. 315).] En el hígado, la enzima facilita la fosforilación de la glucosa durante la hiperglucemia. A pesar del popular pero erróneo nombre, *glucocinasa,* la especificidad de azúcar de esta enzima es similar a la de otras isoenzimas de la *hexocinasa*.

   a. **Cinética:** la *glucocinasa* difiere de las *hexocinasas I* a *III* en varias propiedades importantes. Por ejemplo, tiene una K_m mucho mayor, por lo que necesita una concentración de glucosa más elevada para su hemisaturación (v. fig. 8-13). Por ello, la *glucocinasa* funciona sólo cuando la concentración intracelular de glucosa en el hepatocito es elevada, como ocurre durante el breve consumo consecutivo al de una comida rica en hidratos de carbono en el que se liberan niveles elevados de glucosa en el hígado a través de la vena porta. La *glucocinasa* tiene una $V_{máx}$ alta y permite que el hígado elimine con eficacia la gran cantidad de glucosa liberada por la sangre portal. Esto evita la entrada de grandes cantidades de glucosa en la circulación sistémica tras una comida y reduce así al mínimo la hiperglucemia durante el período de absorción. [Nota: el GLUT-2 asegura que la glucosa en sangre se equilibre rápidamente a través de la membrana del hepatocito.]

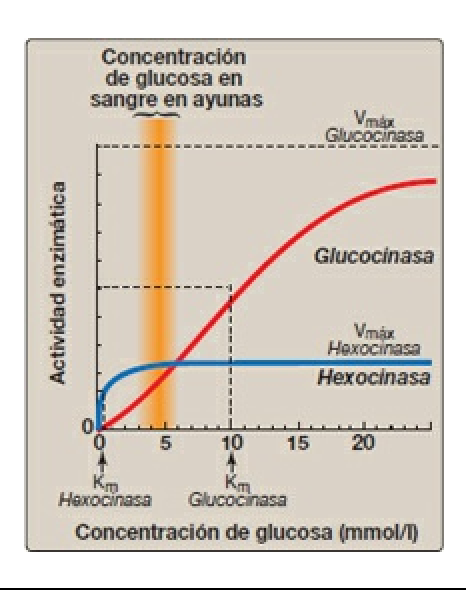


Figura 8-13 Efecto de la concentración de glucosa en la velocidad de fosforilación catalizada por la *hexocinasa* y la *glucocinasa*. K_m, constante de Michaelis; $V_{máx}$, velocidad máxima.

b. Regulación por fructosa 6-fosfato y glucosa: la actividad de la *glucocinasa* no es inhibida alostéricamente por la glucosa 6-fosfato, como ocurre con las otras *hexocinasas,* sino que es inhibida indirectamente por la fructosa 6-fosfato (que está en equilibrio con la glucosa 6-fosfato, un producto de la *glucocinasa*), y es estimulada indirectamente por la glucosa (un sustrato de la *glucocinasa*) a través del siguiente mecanismo. La proteína reguladora de la *glucocinasa* (GKRP, *glucokinase regulatory protein*) en el hígado regula la actividad de la *glucocinasa* mediante unión reversible. En presencia de fructosa 6-fosfato, la *glucocinasa* es translocada al interior del núcleo y se une fuertemente a la proteína reguladora, inactivando así a la enzima (fig. 8-14). Cuando los niveles de glucosa en sangre (y también en el hepatocito, como resultado del GLUT-2) aumentan, la *glucocinasa* se libera de la proteína reguladora y la enzima entra de nuevo en el citosol, donde fosforila glucosa a glucosa-6-fosfato. [Nota: la fructosa 1-fosfato inhibe la formación del complejo *glucocinasa*-GKRP.]

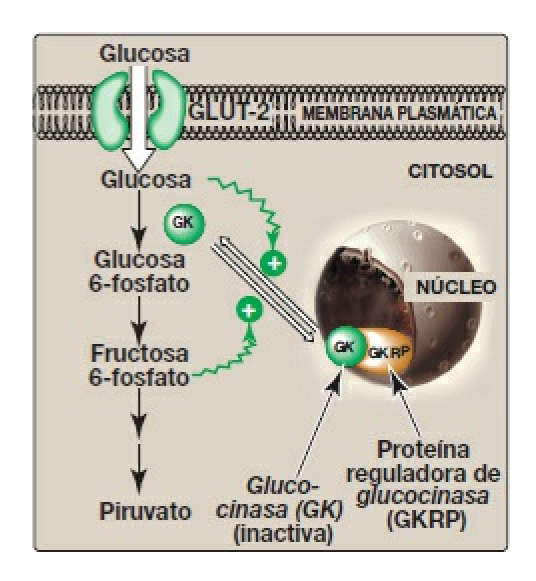


Figura 8-14 Regulación de la actividad de la *glucocinasa* por medio de la proteína reguladora de glucocinasa. GLU, transportador de glucosa.

> La *glucocinasa* funciona como un detector de glucosa en el mantenimiento de la homeostasis de la glucemia. Las mutaciones que inactivan la actividad de la *glucocinasa* son la causa de una forma poco común de diabetes, la diabetes juvenil de inicio en la madurez tipo 2 (MODY 2), que se caracteriza por un deterioro en la secreción de insulina.

B. Isomerización de la glucosa 6-fosfato

La *fosfoglucosa isomerasa* cataliza la isomerización de la glucosa 6-fosfato a fructosa 6-fosfato (fig. 8-15). La reacción es fácilmente reversible y no es una etapa limitante de la velocidad ni regulada.

C. Fosforilación de la fructosa 6-fosfato

La reacción de fosforilación irreversible catalizada por la *fosfofructocinasa-1 (PFK-1)* es el punto de control más importante y la etapa más comprometida y limitante de la velocidad de la glucólisis (fig. 8-16). Las concentraciones disponibles de los sustratos ATP y fructosa 6-fosfato, así como de las sustancias reguladoras que se describen a continuación, controlan la *PFK-1*.

1. **Regulación por los niveles de energía del interior de la célula:** la *PFK-1* es inhibida alostéricamente por niveles elevados de ATP, que actúan como una señal «rica en energía» indicando una abundancia de compuestos de alta energía. Los niveles elevados de citrato, un intermediario en el ciclo de los ATC (v. pág. 109), también inhiben la *PFK-1*. [Nota: la inhibición por citrato favorece el uso de glucosa para la síntesis de glucógeno, v. pág. 125.]. En cambio, concentraciones elevadas de AMP, que indican que las reservas de energía de la célula están agotadas, activan

alostéricamente la *PFK-1*.

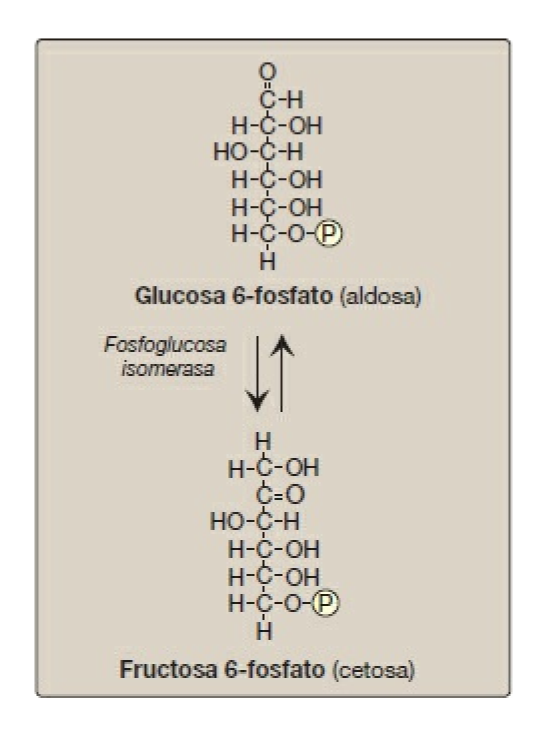


Figura 8-15 Isomerización aldosa-cetosa de glucosa 6-fosfato a fructosa 6-fosfato. P, fosfato.

2. **Regulación por fructosa 2,6-bisfosfato:** la fructosa 2,6-bisfosfato es el activador más potente de la *PFK-1* (v. fig. 8-16) y es capaz de activar la enzima aun cuando los niveles de ATP son altos. La fructosa 2,6-bisfosfato se forma a partir de fructosa 6-fosfato mediante *fosfofructocinasa-2 (PFK-2),* una enzima distinta de la *PFK-1*. La *PFK-2* es una proteína bifuncional que tiene la actividad *cinasa,* que produce la fructosa 2,6-bisfosfato, y la actividad *fosfatasa* que desfosforila y convierte la fructosa 2,6-bisfosfato de nuevo en fructosa 6-fosfato. En el hígado, el dominio *cinasa* está activo si está desfosforilado y está inactivo si está fosforilado (fig. 8-17). [Nota: la fructosa 2,6-bisfosfato es un inhibidor de la *fructosa 1,6-bisfosfatasa,* una enzima de la gluconeogénesis (v. pág. 120). Las acciones recíprocas de la fructosa 2,6-bisfosfato en la glucólisis (activación) y la gluconeogénesis (inhibición) aseguran que ambas vías no estén totalmente activas al mismo tiempo y evitan un ciclo inútil en el cual la glucosa se convertiría en piruvato seguido de la resíntesis de glucosa a partir del piruvato.]

   a. **Durante un estado de buena alimentación:** la disminución de los niveles de glucagón y el aumento de los niveles de insulina, como sucede tras una comida rica en hidratos de carbono, causan un aumento de la fructosa 2,6-bisfosfato y, por tanto, un aumento de la velocidad de la glucólisis en el hígado (v. fig. 8-17). Por consiguiente, la fructosa 2,6-bisfosfato actúa como una señal intracelular que indica que la glucosa es abundante.

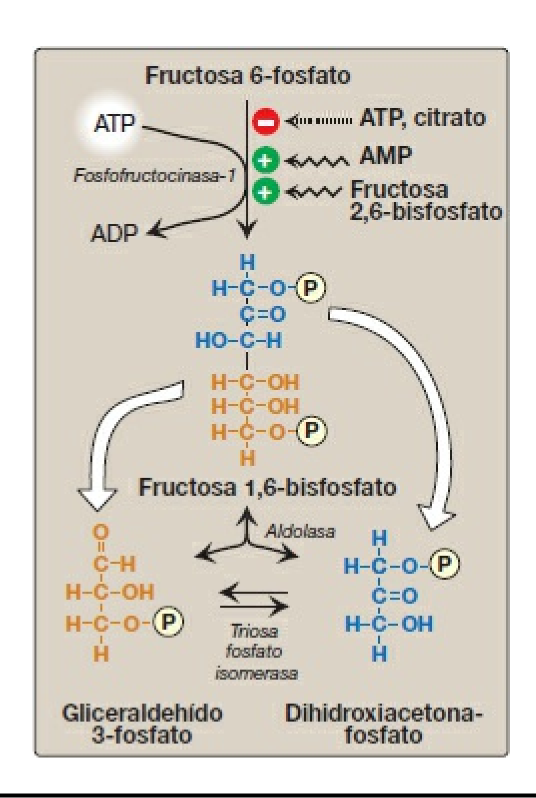


Figura 8-16 Fase de inversión de energía: conversión de fructosa 6-fosfato a productos triosa fosfato. AMP, monofosfato de adenosina; P, fosfato.

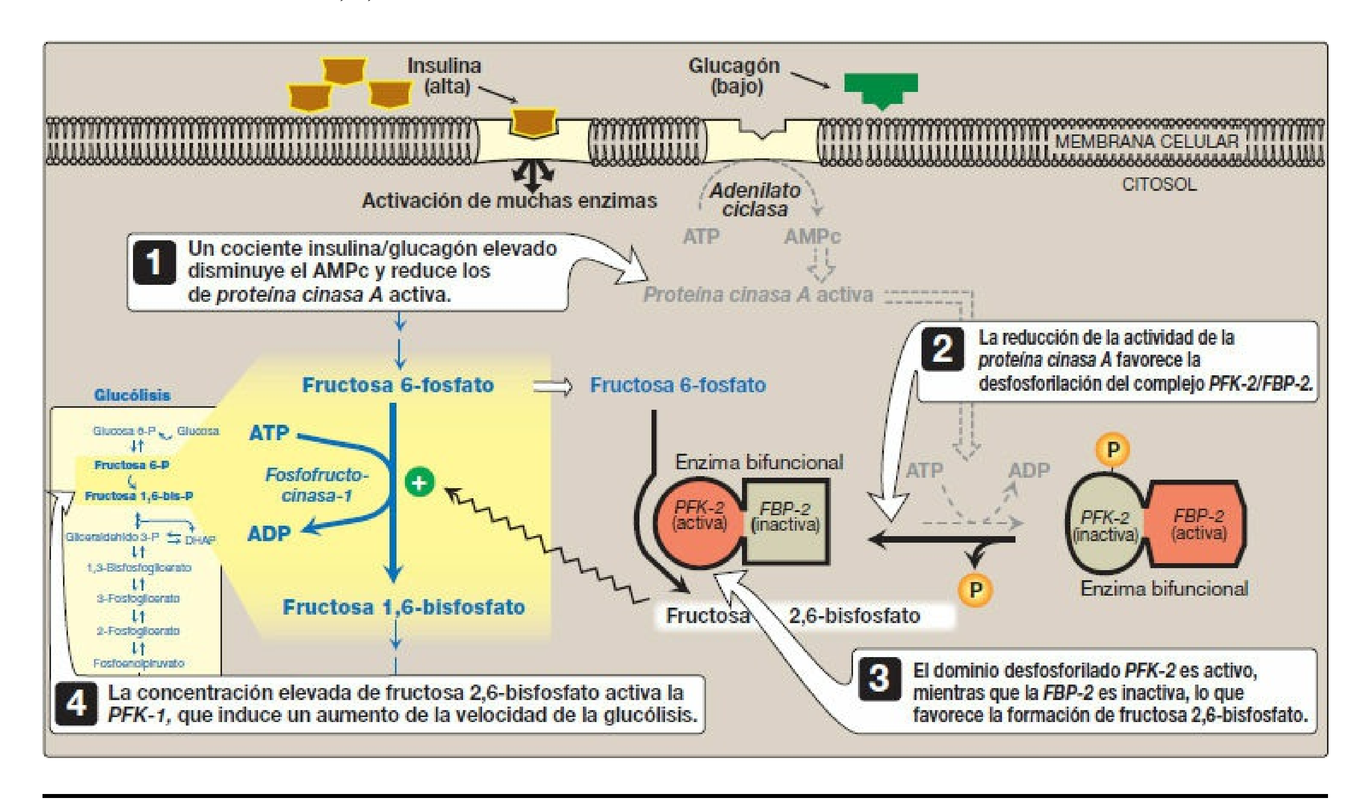


Figura 8-17 Efecto del aumento de la concentración de insulina sobre la concentración intracelular de fructosa 2,6-bisfosfato en el hígado. AMPc, AMP cíclico; *FBP-2, fructosa 2,6-bisfosfatasa;* P, fosfato; *PFK-2, fosfofructocinasa-2*.

b. **Durante el ayuno:** los niveles elevados de glucagón y bajos de insulina durante el ayuno (v. pág. 327) reducen la concentración intracelular de fructosa 2,6-bisfosfato en el hígado. Esto provoca la inhibición de la glucólisis y la activación de la gluconeogénesis.

D. Escisión de la fructosa 1,6-bisfosfato

La *aldolasa* escinde la fructosa 1,6-bisfosfato en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato (v. fig. 8-16). La reacción es reversible y no está regulada. [Nota: la *aldolasa B,* la isoforma que se halla principalmente en el hígado, también escinde la fructosa 1-fosfato y actúa en el metabolismo de la fructosa alimentaria (v. pág. 138).]

E. Isomerización de la dihidroxiacetona fosfato

La *triosa fosfato isomerasa* interconvierte la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y el gliceraldehído 3-fosfato (v. fig. 8-16). La DHAP debe isomerizarse a gliceraldehído 3-fosfato para su ulterior metabolismo por la vía glucolítica. Esta isomerización tiene como resultado la producción neta de 2 moléculas de gliceraldehído 3-fosfato a partir de los productos de escisión de la fructosa 1,6-bisfosfato. [Nota: la DHAP se utiliza en la síntesis de triacilglicerol (v. pág. 188).]

F. Oxidación del gliceraldehído 3-fosfato

La conversión del gliceraldehído 3-fosfato a 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG) por medio de la *gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa* es la primera reacción de oxidación-reducción de la glucólisis (fig. 8-18). [Nota: puesto que hay sólo una cantidad limitada de NAD^+ en la célula, el NADH formado por esta reacción debe reoxidarse a NAD^+ para que la glucólisis continúe. Dos mecanismos principales para oxidar el NADH son: *1)* la conversión ligada a NADH de piruvato a lactato (anaerobia, v. pág. 96) y *2)* la oxidación de NADH a través de la cadena respiratoria (aerobia; v. pág. 74). Esto último requiere lanzaderas de sustrato de malato-aspartato y de glicerol 3-fosfato (v. pág. 79).]

1. **Síntesis de 1,3-bisfosfoglicerato:** la oxidación del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato a un grupo carboxilo está acoplada a la unión de P_i al grupo carboxilo. El grupo fosfato de alta energía en el carbono 1 del 1,3-BPG conserva mucha de la energía libre producida por la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato. La energía de este fosfato de alta energía propulsa la síntesis de ATP en la siguiente reacción de la glucólisis.

2. **Mecanismo de envenenamiento con arsénico:** la toxicidad del arsénico se debe principalmente a la inhibición por parte del arsénico trivalente (arsenita) de enzimas tales como el *complejo piruvato deshidrogenasa,* que requiere ácido lipoico como coenzima (v. pág. 110). Sin embargo, el arsénico pentavalente (arsenato) también impide la producción neta de ATP y de NADH por glucólisis, sin inhibir la propia

vía. Éste actúa como tal al competir con el P_i como sustrato para la *gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa* y formar un complejo que se hidroliza espontáneamente para formar 3-fosfoglicerato (v. fig. 8-18). Al evitar la síntesis de 1,3-BPG y la transferencia de fosfato desde éste, la célula es privada de la energía que suele obtener por la vía glucolítica. [Nota: el arsenato también compite con el P_i del dominio F_1 de la *ATP sintasa* (v. pág. 77), lo cual provoca la formación de ADP-arsenato que se hidroliza rápidamente.]

3. **Síntesis del 2,3-bisfosfoglicerato en los eritrocitos:** algo del 1,3-BPG se convierte en 2,3-BPG por acción de la *bisfosfoglicerato mutasa* (v. fig. 8-18). El 2,3-BPG, que se encuentra sólo en cantidades mínimas en la mayoría de las células, está presente en concentración elevada en los eritrocitos y sirve para aumentar el suministro de O_2 (v. pág. 31). El 2,3-BPG es hidrolizado por una *fosfatasa* a 3-fosfoglicerato, que es también un intermedio en la glucólisis (v. fig. 8-18). En los eritrocitos, la glucólisis está modificada por la inclusión de estas reacciones de «derivación».

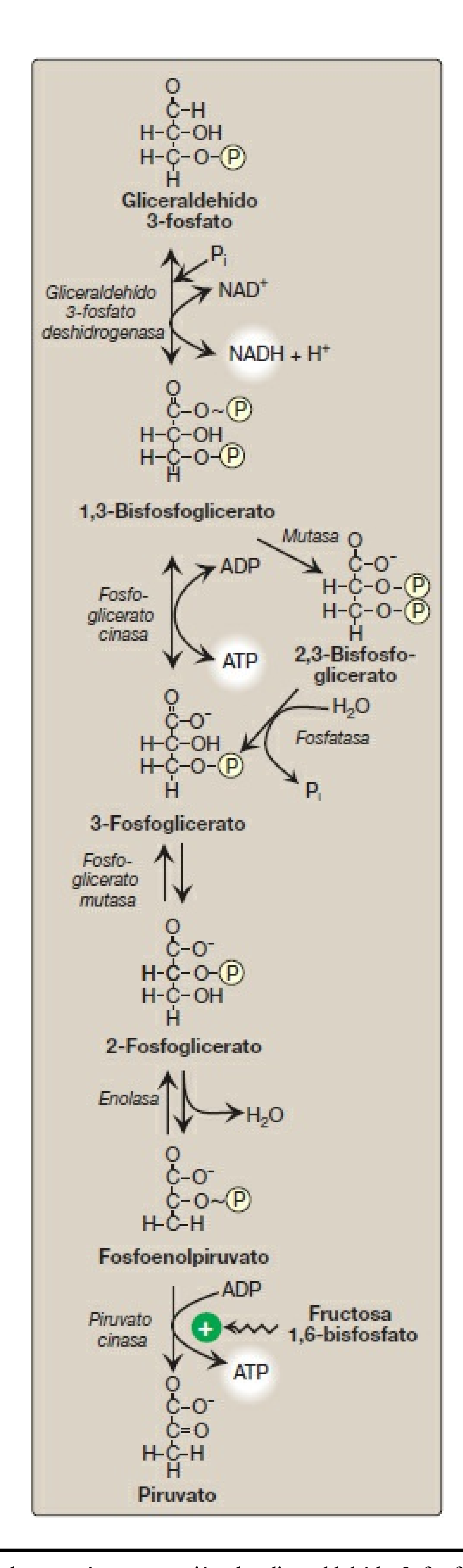


Figura 8-18 Fase de generación de energía: conversión de gliceraldehído 3-fosfato en piruvato. NAD (H),

dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico.

G. Síntesis del 3-fosfoglicerato productor de ATP

Cuando el 1,3-BPG se convierte en 3-fosfoglicerato, el grupo fosfato de alta energía del 1,3-BPG se utiliza para sintetizar ATP a partir de ADP (v. fig. 8-18). Esta reacción está catalizada por la *fosfoglicerato cinasa,* que, a diferencia de la mayoría de otras *cinasas,* es fisiológicamente reversible. Puesto que se forman 2 moléculas de 1,3-BPG a partir de cada molécula de glucosa, esta reacción *cinasa* reemplaza las 2 moléculas de ATP consumidas por la anterior formación de glucosa 6-fosfato y fructosa 1,6-bisfosfato. [Nota: éste es un ejemplo de fosforilación a nivel de sustrato, en el que la energía necesaria para la producción de un fosfato de alta energía proviene de un sustrato y no de la cadena de transporte de electrones (v. el inciso J) más adelante, y otros ejemplos en la pág. 113).]

H. Desplazamiento del grupo fosfato

El desplazamiento del grupo fosfato desde el carbono 3 hasta el carbono 2 del fosfoglicerato por la *fosfoglicerato mutasa* es libremente reversible (v. fig. 8-18).

I. Deshidratación del 2-fosfoglicerato

La deshidratación del 2-fosfoglicerato por la *enolasa* redistribuye la energía dentro del sustrato y da como resultado la formación de fosfoenolpiruvato (PEP), que contiene un fosfato enol de alta energía (v. fig. 8-18). La reacción es reversible a pesar de la naturaleza de alta energía del producto. [Nota: el fluoruro inhibe la *enolasa,* y la fluoración del agua reduce la producción de lactato por parte de las bacterias bucales, lo que disminuye la caries dental.]

J. Formación del piruvato produciendo ATP

La *piruvato cinasa (PK)* cataliza la conversión del PEP a piruvato, la tercera reacción irreversible de la glucólisis. El enol fosfato de alta energía del PEP se utiliza para sintetizar ATP a partir de ADP y constituye otro ejemplo de la fosforilación a nivel de sustrato (v. fig. 8-18).

1. **Regulación por proalimentación:** el producto de la reacción de la *fosfofructocinasa-1,* la fructosa 1,6-bisfosfato, activa la *PK.* Esta regulación por proalimentación (en vez de la retroalimentación, más habitual) tiene el efecto de ligar las dos actividades *cinasa:* el aumento de la actividad *fosfofructocinasa* da como resultado niveles elevados de fructosa 1,6-bisfosfato, que activa la *PK.*

2. **Modulación covalente de la piruvato cinasa:** su fosforilación por una *proteína cinasa dependiente de AMPc* induce la inactivación de la isoenzima hepática de la *PK* (fig. 8-19). Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, el glucagón elevado aumenta el nivel intracelular de AMPc, que causa la fosforilación y la inactivación de la *PK* sólo en el hígado. Por consiguiente, el PEP no puede continuar en la glucólisis, y en cambio, entra en la vía de la gluconeogénesis. Esto,

en parte, explica la inhibición de la glucólisis hepática y la estimulación de la gluconeogénesis observadas por el glucagón. La desfosforilación de la *PK* por una *fosfatasa* da como resultado la reactivación de la enzima.

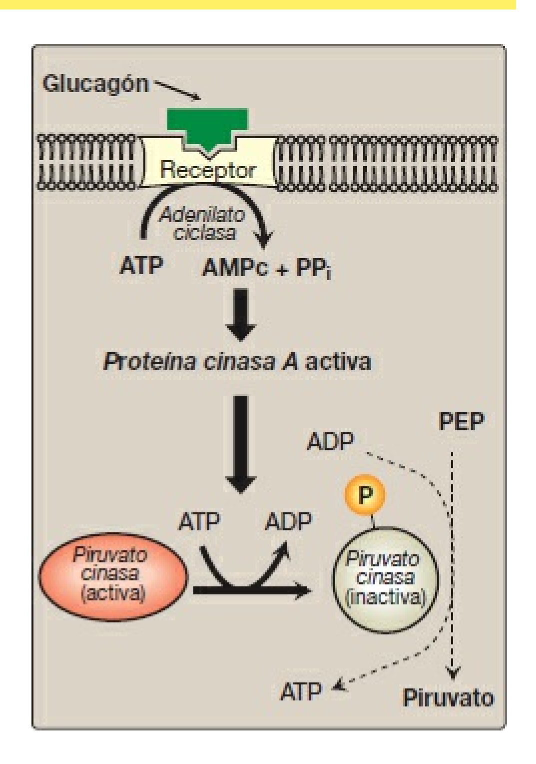


Figura 8-19 La modificación covalente de la *piruvato cinasa* hepática provoca la inactivación de la enzima. AMPc, AMP cíclico; P, fosfato; PEP, fosfoenolpiruvato; PP_i, pirofosfato.

3. **Carencia de piruvato cinasa:** los eritrocitos maduros carecen de mitocondrias y son, por consiguiente, completamente dependientes de la glucólisis para la producción de ATP. El ATP es necesario para satisfacer las necesidades metabólicas de los eritrocitos y también para aportar combustible a las bombas de iones necesarias para mantener la forma bicóncava, flexible, que le permite comprimirse a través de los capilares angostos. La anemia que se observa en las carencias de enzimas glucolíticas es consecuencia de una reducción de la velocidad glucolítica, que provoca una disminución de la producción de ATP. Las alteraciones resultantes en la membrana de los eritrocitos inducen cambios en la forma de la célula y, finalmente, la fagocitosis por células del sistema reticuloendotelial, en particular por los macrófagos del bazo. La muerte prematura y la lisis de los eritrocitos provoca anemia hemolítica. Entre los pacientes que muestran las infrecuentes alteraciones genéticas de enzimas glucolíticas, la mayoría padecen una carencia de *PK*. Los efectos de esta carencia se limitan a los eritrocitos e incluyen anemia hemolítica no esferocítica, con la forma grave que requiere transfusiones regulares. [Nota: la *PK* hepática es codificada por el mismo gen que la isoenzima de los eritrocitos. Sin embargo, las células hepáticas no muestran ningún efecto porque tienen mitocondrias y pueden generar ATP mediante fosforilación oxidativa.] La gravedad

depende del grado de carencia de la enzima (generalmente del 5-35 % de los niveles normales) y de la medida en que los eritrocitos la compensen sintetizando mayores cantidades de 2,3-BPG (v. pág. 31). Casi todos los sujetos con carencia de *PK* tienen una enzima mutante que muestra propiedades anómalas tales como cinética alterada (fig. 8-20). Los sujetos heterocigóticos para la carencia de *PK* son resistentes a las formas más graves de paludismo.

> La expresión tisular específica de la *PK* en los eritrocitos y el hígado es resultado de la utilización diferencial del promotor en la transcripción (v. pág. 422) del gen que codifica ambas isoenzimas.

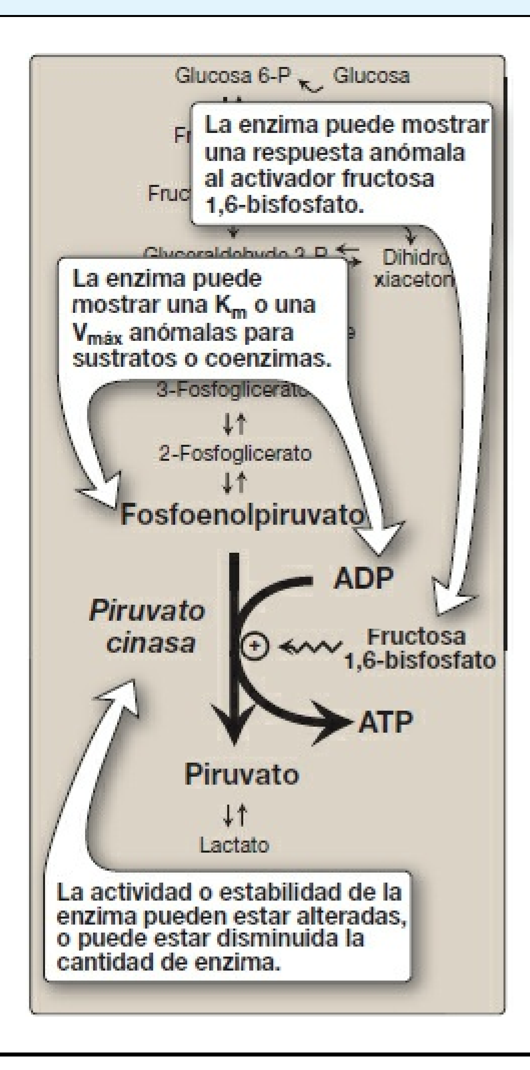


Figura 8-20 Alteraciones observadas con las diversas formas mutantes de la *piruvato cinasa*. K_m, constante de Michaelis; $V_{máx}$, velocidad máxima.

K. Reducción de piruvato a lactato

El lactato, formado por la acción de la *lactato deshidrogenasa,* es el producto final de la glucólisis anaerobia en las células eucariotas (fig. 8-21). La formación de lactato es

el destino principal del piruvato en el cristalino y la córnea del ojo, en la médula renal, los testículos, los leucocitos y los eritrocitos, porque están poco vascularizados o carecen de mitocondrias.

1. **Formación de lactato en el músculo:** al ejercitar el músculo esquelético, la producción de NADH (por medio de la *gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa* y las tres *deshidrogenasas* ligadas a NAD^+ del ciclo de los ATC, v. pág. 112) excede la capacidad oxidativa de la cadena respiratoria. Esto provoca un aumento del cociente $NADH/NAD^+$, que favorece la reducción de piruvato a lactato. Por consiguiente, durante el ejercicio intenso, se acumula lactato en el músculo, que causa una caída del pH intracelular y puede provocar calambres. Mucho de este lactato acaba difundiendo hacia el torrente sanguíneo y puede ser utilizado por el hígado para generar glucosa (v. pág. 118).
2. **Utilización de lactato:** la dirección de la reacción catalizada por la *lactato deshidrogenasa* depende de las concentraciones intracelulares relativas de piruvato y lactato, y del cociente $NADH/NAD^+$en la célula. Por ejemplo, en el hígado y el corazón, el cociente $NADH/NAD^+$ es más bajo que en el músculo en ejercicio. Estos tejidos oxidan el lactato (obtenido de la sangre) a piruvato. En el hígado, el piruvato o bien es convertido en glucosa mediante la gluconeogénesis o bien es oxidado en el ciclo de los ATC. El músculo cardíaco oxida el lactato exclusivamente a CO_2 y H_2O a través del ciclo de los ATC.

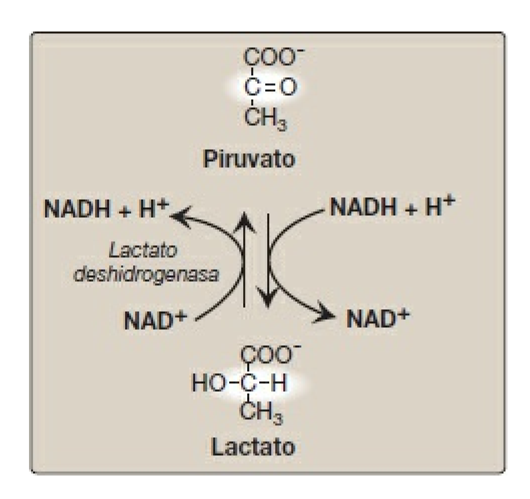


Figura 8-21 Interconversión de piruvato y lactato. [Nota: el lactato producido en el músculo entra a la circulación, es captado por el hígado por difusión facilitada y es oxidado a piruvato. El piruvato es utilizado por el hígado para sintetizar glucosa.] NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

3. **Acidosis láctica:** aparecen concentraciones elevadas de lactato en el plasma, lo que se denomina acidosis láctica (un tipo de acidosis metabólica), cuando hay un colapso del sistema circulatorio, como ocurre durante un infarto de miocardio, una embolia pulmonar o en hemorragias no controladas, o cuando un individuo está conmocionado. La incapacidad de transportar cantidades adecuadas de oxígeno a

los tejidos provoca un deterioro de la fosforilación oxidativa y una disminución de la síntesis de ATP. Para sobrevivir, las células cuentan con la glucólisis anaerobia para generar ATP y producen ácido láctico como producto final. [Nota: la producción de cantidades incluso exiguas de ATP puede salvar la vida durante el período necesario para restablecer el flujo sanguíneo adecuado a los tejidos.] El exceso de oxígeno necesario para recuperarse de un período durante el cual la disponibilidad de oxígeno ha sido inadecuada se denomina «deuda de oxígeno»

> La deuda de oxígeno suele estar relacionada con la morbimortalidad de los pacientes. En muchas situaciones clínicas, la determinación de los niveles sanguíneos de ácido láctico permite una rápida detección precoz de la deuda de oxígeno en los pacientes y la vigilancia de la recuperación.

L. Rendimiento de energía de la glucólisis

A pesar de la producción de algún ATP durante la glucólisis, los productos finales, piruvato o lactato, contienen aún la mayor parte de la energía contenida originalmente en la glucosa. Se necesita el ciclo de los ATC para liberar esa energía por completo (v. pág. 109).

1. **Glucólisis anaerobia:** se generan 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa convertida en 2 moléculas de lactato (fig. 8-22). No hay producción ni consumo neto de NADH.

2. **Glucólisis aerobia:** el consumo directo y la formación de ATP es el mismo que en la glucólisis anaerobia (es decir, una ganancia neta de 2 ATP por molécula de glucosa). También se producen 2 moléculas de NADH por molécula de glucosa. La glucólisis aerobia en curso requiere la oxidación de la mayor parte de este NADH por la cadena de transporte de electrones, que produce aproximadamente 3 ATP por cada molécula de NADH que entra en la cadena (v. pág. 77). [Nota: el NADH no puede atravesar la membrana mitocondrial interna y se necesita una lanzadera de sustrato (v. pág. 79).]

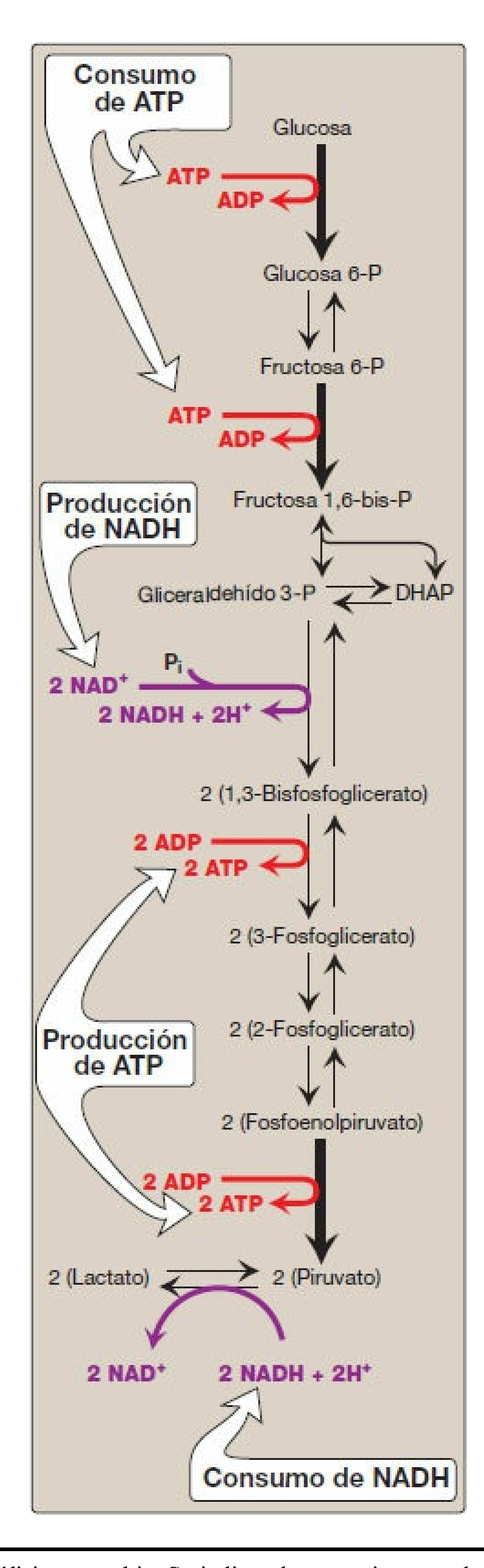


Figura 8-22 Resumen de la glucólisis anaerobia. Se indican las reacciones en las que hay producción o consumo de ATP o NADH. Las tres reacciones irreversibles de la glucólisis se muestran con *flechas gruesas*. DHAP, dihidroxiacetona fosfato; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

VI. REGULACIÓN HORMONAL DE LA GLUCÓLISIS

La regulación de la glucólisis por activación o inhibición alostéricas, o la fosforilación/desfosforilación covalente de enzimas limitantes de la velocidad, es de corta duración (es decir, influyen en el consumo de glucosa durante minutos u horas). Superpuestas con estos efectos transitorios existen influencias hormonales sobre la expresión génica más lentas, y a menudo más profundas, o sobre la cantidad de proteína enzimática sintetizada. Estos efectos pueden aumentar de 10 a 20 veces la actividad enzimática habitual durante períodos de horas a días. Aunque este capítulo está dedicado a la glucólisis, se producen cambios recíprocos en las enzimas limitantes de la velocidad de la gluconeogénesis, que se describen en el capítulo 10 (v. pág. 117). El consumo regular de alimentos ricos en hidratos de carbono o la administración de insulina inician un aumento de la cantidad de *glucocinasa, fosfofructocinasa* y *PK* en el hígado (fig. 8-23). Estos cambios reflejan un aumento de la transcripción génica, que da como resultado un aumento de la síntesis de enzimas. La actividad elevada de estas tres enzimas favorece la conversión de glucosa a piruvato, una característica del estado de absorción (v. pág. 321). Por el contrario, disminuye la transcripción génica y la síntesis de *glucocinasa, fosfofructocinasa* y *PK* cuando el glucagón en plasma está elevado y la insulina es baja (p. ej., como se observa en la diabetes o en ayunas).

VII. DESTINOS ALTERNATIVOS DEL PIRUVATO

A. Descarboxilación oxidativa del piruvato

La descarboxilación oxidativa del piruvato por el *complejo piruvato deshidrogenasa* es una vía importante en tejidos con una elevada capacidad oxidativa, como el músculo cardíaco (fig. 8-24). La *piruvato deshidrogenasa* convierte de manera irreversible el piruvato, el producto final de la glucólisis, en acetil-CoA, un combustible principal del ciclo de los ATC (v. pág. 109) y la unidad estructural para la síntesis de ácidos grasos (v. pág. 183).

B. Carboxilación del piruvato a oxalacetato

La carboxilación del piruvato a oxalacetato por la *piruvato carboxilasa* es una reacción dependiente de biotina (v. fig. 8-24). Esta reacción es importante porque repone los productos intermedios del ciclo de los ATC y proporciona sustrato para gluconeogénesis (v. pág. 118).

C. Reducción del piruvato a etanol (microorganismos)

La conversión del piruvato a etanol tiene lugar por medio de las dos reacciones que se resumen en la figura 8-24. La descarboxilación del piruvato por la *piruvato descarboxilasa* tiene lugar en levaduras y algunos otros microorganismos, pero no en seres humanos. La enzima requiere pirofosfato de tiamina como coenzima y cataliza una reacción similar a la descrita para la *piruvato deshidrogenasa* (v. pág. 111).

VIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La mayoría de las vías pueden clasificarse como **catabólicas** (**degradan** moléculas complejas a unos pocos productos simples) o **anabólicas** (**sintetizan** complejos productos finales a partir de precursores simples). Las **reacciones catabólicas** también **producen energía química** en forma de **ATP** a partir de la degradación de moléculas ricas en energía. Las reacciones **anabólicas requieren energía,** que se proporciona generalmente por medio de la hidrólisis del ATP. La velocidad de una vía metabólica puede responder a **señales reguladoras,** como **activadores** o **inhibidores alostéricos,** que surgen del **interior de la célula.** La señalización **entre células** permite la integración del metabolismo. La vía más importante de esta comunicación es la **señalización química** (p. ej., por medio de **hormonas** o **neurotransmisores).** Las **moléculas segundo mensajero** transducen la intención de una señal química (hormona o neurotransmisor) a respuestas intracelulares adecuadas. La ***adenilato ciclasa*** es una enzima de la membrana celular que sintetiza **AMP cíclico (AMPc)** en respuesta a señales químicas, como las hormonas **glucagón** y **adrenalina.** Tras la unión de una hormona a su **receptor de la superficie celular,** se activa una proteína reguladora dependiente de GTP **(proteína G)** que a su vez activa la ***adenilato ciclasa.*** El AMPc producido activa una ***proteína cinasa,*** que fosforila un cuadro de enzimas, que causa su activación o desactivación. La fosforilación se anula por medio de ***proteinfosfatasas***. La **glucólisis aerobia,** en la que el **piruvato** es el producto final, tiene lugar en células con mitocondrias y un suministro adecuado de oxígeno (fig. 8-25). La **glucólisis anaerobia,** en la que el **ácido láctico** es el producto final, tiene lugar en células carentes de mitocondrias y en células privadas de oxígeno suficiente. La glucosa se transporta a través de las membranas por medio de una de 14 **isoformas de transportadores de glucosa (GLUT).** El **GLUT-1** es abundante en **eritrocitos** y el **cerebro,** el **GLUT-4** (que es **dependiente de insulina**) se encuentra en el **músculo** y el **tejido adiposo** y el **GLUT-2** se encuentra en el **hígado,** el **riñón** y en las **células** β del páncreas. La conversión de glucosa a piruvato (**glucólisis;** fig. 8-25) se produce en dos etapas: una **fase de inversión de energía,** en la que se sintetizan productos intermedios fosforilados a expensas del ATP, y una **fase de generación de energía,** en la que se produce ATP. En la fase de inversión de energía se fosforila la glucosa por medio de la ***hexocinasa*** (que se encuentra en la **mayoría de los tejidos**) o la ***glucocinasa*** (una *hexocinasa* que se encuentra en las **células hepáticas** y en las **células** β del páncreas). La ***hexocinasa*** tiene **alta afinidad (K_m baja)** y **baja $V_{máx}$** para la glucosa y es **inhibida** por la **glucosa 6-fosfato.** La ***glucocinasa*** tiene una **K_m** y una **$V_{máx}$ elevadas** para la glucosa. Es **inhibida** indirectamente por la **fructosa 6-fosfato** y **activada** por la **glucosa. L** a **insulina potencia** la **transcripción** del gen de la *glucocinasa.* La glucosa 6-fosfato se isomeriza a fructosa 6-fosfato, que es fosforilada a **fructosa 1,6-**

bisfosfato por la ***fosfofructocinasa-1 (PFK-1).*** Esta enzima es **inhibida alostéricamente** por el **ATP** y el **citrato** y es **activada** por el **AMP.** La **fructosa 2,6-bisfosfato,** cuya síntesis por la ***fosfofructocinasa-2 (PFK-2)*** es **activada** por la **insulina,** es el activador alostérico más potente de la *PKF-1*. **Se emplean 2 ATP** en total durante esta fase de la glucólisis. La fructosa 1,6-bisfosfato es escindida para formar 2 triosas que se metabolizan ulteriormente en la vía glucolítica para formar piruvato. Durante estas reacciones **se producen 4 ATP** y **2 NADH** a partir de ADP y NAD^+. La etapa final en la síntesis de piruvato a partir de fosfoenolpiruvato está catalizada por la ***piruvato cinasa (PK).*** Esta enzima es **activada alostéricamente** por la **fructosa 1,6-bisfosfato y activada hormonalmente** por la **insulina** e **inhibida** en el hígado por el **glucagón** a través de la **vía del AMPc.** La **carencia de *PK*** explica la mayoría de los defectos hereditarios de enzimas glucolíticas. Los efectos se limitan a los **eritrocitos** y su presentación es una **anemia hemolítica no esferocítica crónica** entre leve y grave. En la **glucólisis anaerobia,** el NADH se reoxida a NAD^+ por la **conversión de piruvato en lactato.** Esto se produce en células, como los **eritrocitos,** que tienen pocas, o ninguna, mitocondrias, y en tejidos, como el **músculo en ejercicio,** donde la producción de NADH excede la capacidad oxidativa de la cadena respiratoria. Las concentraciones elevadas de lactato en plasma **(acidosis láctica)** se presentan cuando existe un **colapso del sistema circulatorio** o cuando un individuo sufre **insuficiencia circulatoria aguda.** El piruvato puede experimentar: *1)* **descarboxilación oxidativa** por la ***piruvato deshidrogenasa,*** produciendo **acetil-coenzima A;** *2)* **carboxilación** a **oxalacetato** (un intermedio del ciclo de los ácidos tricarboxílicos) por la ***piruvato carboxilasa,*** o *3)* **reducción** a **etanol** por la ***piruvato descarboxilasa*** en microorganismos.

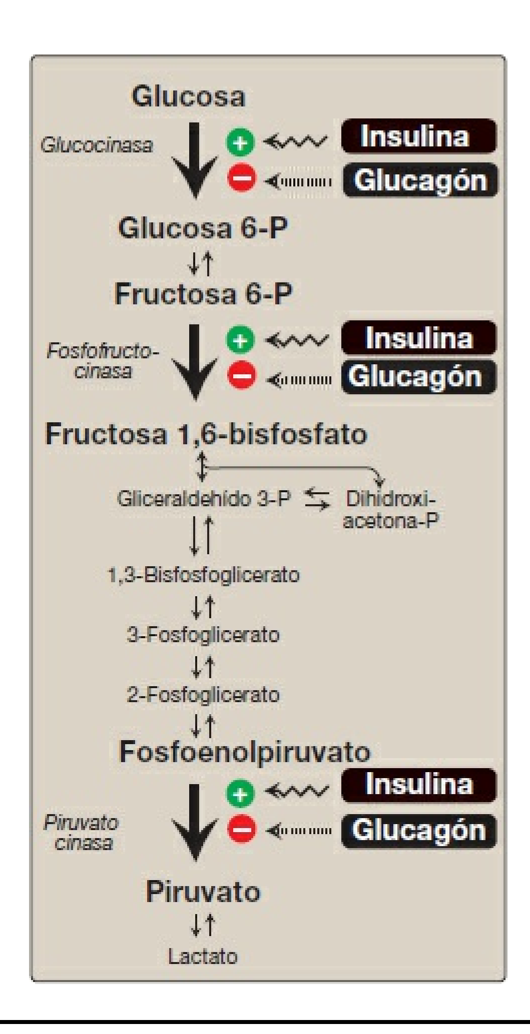


Figura 8-23 Efecto de la insulina y el glucagón en la síntesis de enzimas clave de la glucólisis en el hígado. P, fosfato.

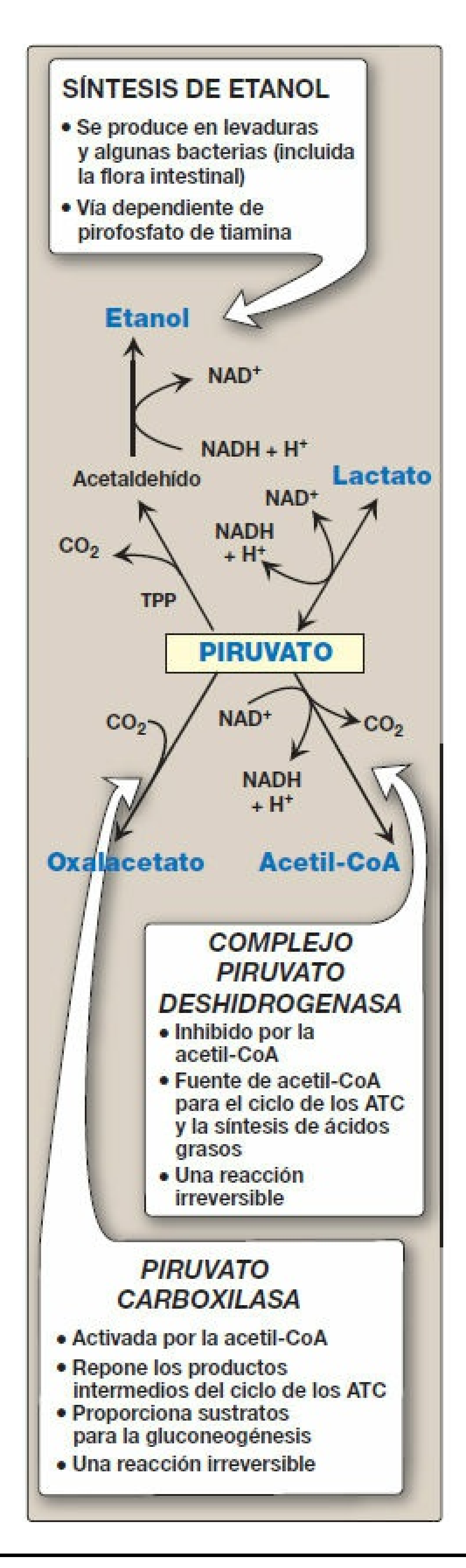


Figura 8-24 Resumen de destinos metabólicos del piruvato. ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; NAD

(H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; TPP, tiamina pirofosfato.

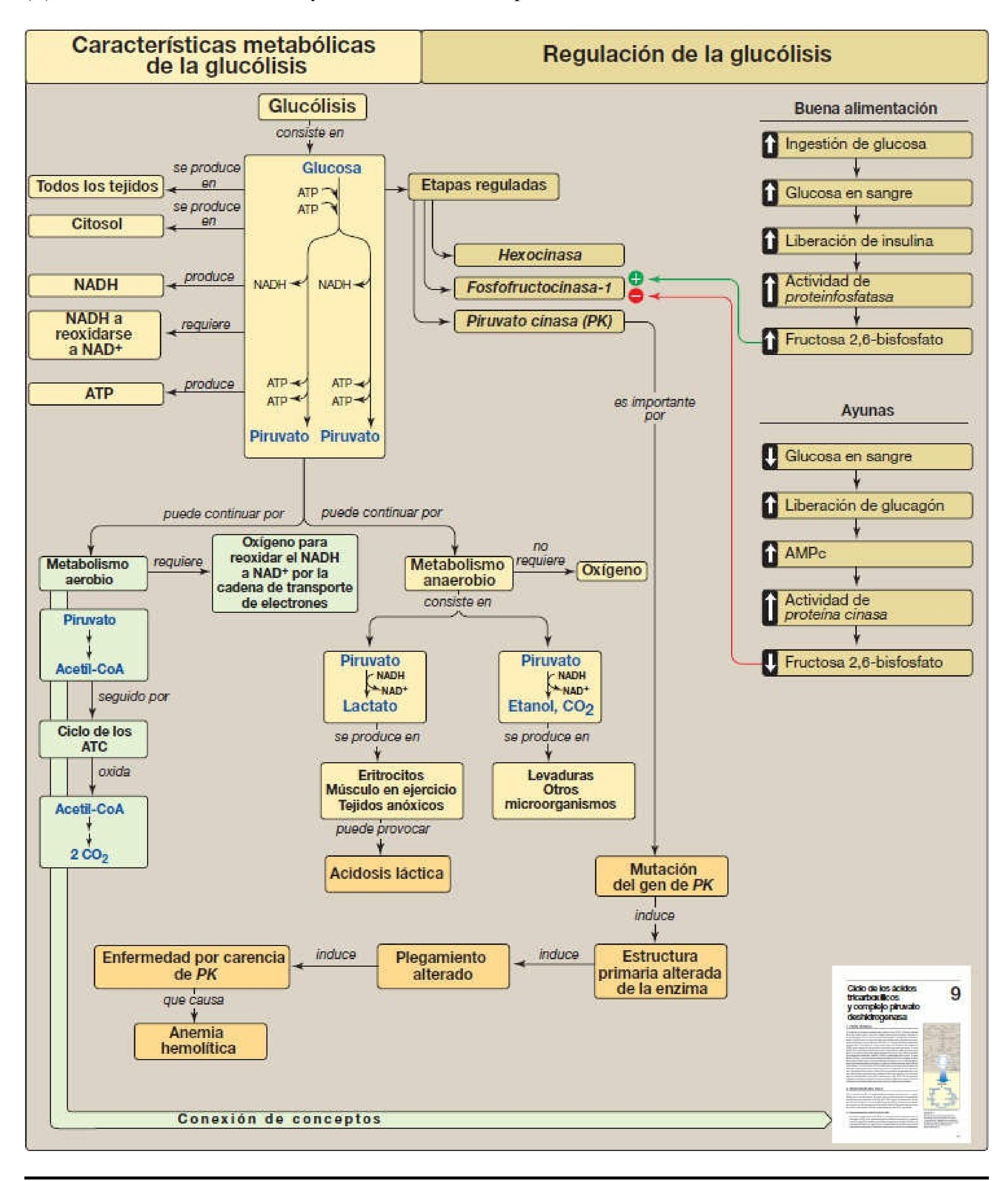


Figura 8-25 Mapa conceptual de la glucólisis. AMPc, AMP cíclico; ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

8.1 ¿Cuál de los siguientes describe mejor el nivel de actividad y el estado de la fosforilación de las enzimas hepáticas listadas en un sujeto que consumió una comida rica en hidratos de carbono hace aproximadamente una hora? PFK-1, fosfofructocinasa-1; PFK-2, fosfofructocinasa-2; P, fosforilado.

Elección	PFK-1		PFK-2		Piruvato cinasa	
	Actividad	P	Actividad	P	Actividad	P
A	Baja	No	Baja	No	Baja	No
B	Alta	Sí	Baja	Sí	Baja	Sí
C	Alta	No	Alta	No	Alta	No
D	Alta	Sí	Alta	Sí	Alta	Sí

Respuesta correcta = C. En el período inmediatamente posterior a una comida, la glucemia y la absorción hepática de glucosa aumentan. La glucosa es fosforilada a glucosa 6-fosfato y utilizada en la glucólisis. En respuesta al aumento de la glucemia, aumenta el cociente entre insulina y glucagón. Como resultado, el dominio cinasa de la PFK-2 es desfosforilado y activo. Sus productos, fructosa 2,6-bisfosfato, activan alostéricamente la PFK-1. (La PFK-1 no se regula covalentemente.) La PFK-1 activa produce fructosa 1,6-bisfosfato que es un regulador activo de la piruvato cinasa. La piruvato cinasa hepática está regulada covalentemente y el aumento de insulina favorece la desfosforilación.

8.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta únicamente para las vías anabólicas?

A. Sus reacciones irreversibles (ausencia de equilibrio) son reguladas.
B. Se denominan ciclos si regeneran un intermediario.
C. Son convergentes y generan unos pocos productos simples.
D. Son sintéticas y requieren energía.
E. Habitualmente requieren coenzimas oxidadas.

Respuesta correcta = D. Los procesos anabólicos son sintéticos y requieren energía (endergónicos). Las afirmaciones A y B son válidas tanto para los procesos anabólicos como catabólicos, mientras que la C y la E sólo lo son para procesos catabólicos.

8.3 Comparado con el estado de reposo, el músculo esquelético que se contrae de manera enérgica muestra:

A. Menor cociente AMP/ATP.
B. Menor concentración de fructosa 2,6-bisfosfato.

C. Menor cociente $NADH/NAD^+$.
D. Mayor disponibilidad de oxígeno.
E. Mayor reducción de piruvato a lactato.

Respuesta correcta = E. El músculo que se contrae enérgicamente muestra un aumento en la reducción de piruvato a lactato comparado con el músculo esquelético en reposo. La concentración de monofosfato de adenosina (AMP) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) reducido aumentan, mientras que el cambio en la concentración de fructosa 2,6-bisfosfato no es un factor regulador clave en el músculo esquelético. El aumento del cociente entre NADH y NAD^+ excede la capacidad oxidativa de la cadena respiratoria.

8.4 La absorción de glucosa en:
A. Las células hepáticas es por difusión facilitada en la que interviene un transportador de glucosa.
B. Las células mucosas intestinales requiere insulina.
C. Las células del cerebro es por transporte que requiere energía (activo).
D. La mayor parte de células es por difusión simple contra gradiente de concentración.

Respuesta correcta = A. La absorción de glucosa en el hígado, el cerebro, el músculo y el tejido adiposo es a favor de gradiente de concentración, y la difusión es facilitada por transportadores de glucosa específicos de los tejidos (GLUT). En el tejido adiposo y en el músculo, se requiere insulina para la absorción de glucosa. Desplazar la glucosa contra gradiente de concentración requiere energía y se observa en el transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT-1) de las células de la mucosa intestinal.

8.5 Puesto que la K_m de la glucocinasa para la glucosa es de 10 mM, mientras que la de la hexocinasa es 0,1 mM, ¿qué isoenzima tendrá la $V_{máx}$ más cercana a la concentración normal de la glucemia de 5 mM?

Respuesta correcta = hexocinasa. La K_m es aquella concentración de sustrato que proporciona la ½ $V_{máx}$. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es 5 mM, la hexocinasa (K_m = 0,1 mM) se satura, pero la glucocinasa (K_m = 10 mM) no.

8.6 En pacientes con tosferina, la $G\alpha_i$ es inhibida. ¿Cómo lleva esto a un aumento del AMP cíclico?

Las proteínas G ligadas de tipo Gα_i inhiben la la adenilato ciclasa. Si Gα_i es inhibida por una toxina, la producción de adenilato ciclasa del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) se activa de manera inapropiada.

Ciclo de los ácidos tricarboxílicos y complejo piruvato deshidrogenasa

9

I. VISIÓN GENERAL

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos ([ciclo de los ATC], también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs) desempeña diversos papeles en el metabolismo. Es la vía final donde converge el metabolismo oxidativo de los hidratos de carbono, los aminoácidos y los ácidos grasos, donde sus esqueletos carbonados se convierten en CO_2 (fig. 9-1). Esta oxidación proporciona energía para la producción de la mayor parte del trifosfato de adenosina (ATP) en la mayoría de los animales, entre ellos los seres humanos. El ciclo de los ATC se produce totalmente en las mitocrondrias y está, por tanto, muy próximo a las reacciones de transporte de electrones (v. pág. 73), que oxidan las coenzimas reducidas (NADH y $FADH_2$) producidas por el ciclo. El ciclo de los ATC es una vía aerobia, porque se requiere O_2 como aceptor final de electrones. Reacciones como el catabolismo de algunos aminoácidos generan productos intermedios del ciclo y se denominan reacciones anapleróticas («de relleno»). El ciclo de los ATC también suministra intermediarios para una cantidad importante de reacciones de síntesis. Por ejemplo, el ciclo interviene en la formación de glucosa a partir de los esqueletos carbonados de algunos aminoácidos y proporciona unidades estructurales para la síntesis de algunos aminoácidos (v. pág. 267) y del hemo (v. pág. 278). Por consiguiente, no debe considerarse este ciclo como un círculo cerrado, sino como un círculo de tránsito con compuestos que entran y salen según sea necesario.

II. REACCIONES DEL CICLO

En el ciclo de los ATC, el oxalacetato se condensa primero con un grupo acetilo de la acetil-coenzima A (acetil-CoA) y posteriormente se regenera a medida que se completa el ciclo (fig. 9-1). Por lo tanto, la entrada de 1 molécula de acetil-CoA en una vuelta del ciclo de los ATC no lleva a la producción ni al consumo neto de productos intermedios. [Nota: Dos carbonos que entran en el ciclo como acetil-CoA son equilibrados por dos CO_2 que salen.]

A. Descarboxilación oxidativa de piruvato

La fuente principal de acetil-CoA, el sustrato de dos carbonos para el ciclo de los ATC, es la descarboxilación oxidativa de piruvato, el producto final de la glucólisis aerobia que debe transportarse desde el citosol a la mitocondria. Ello se consigue con

un transportador específico que facilita el movimiento de piruvato a través de la membrana interna de la mitocondria. Una vez en la matriz mitocondrial, el piruvato es convertido en acetil-CoA por medio del *complejo piruvato deshidrogenasa (complejo PDH),* un complejo multienzimático. [Nota: siendo rigurosos, el *complejo PDH* no forma parte del ciclo de los ATC, pero proporciona el sustrato para el ciclo.]

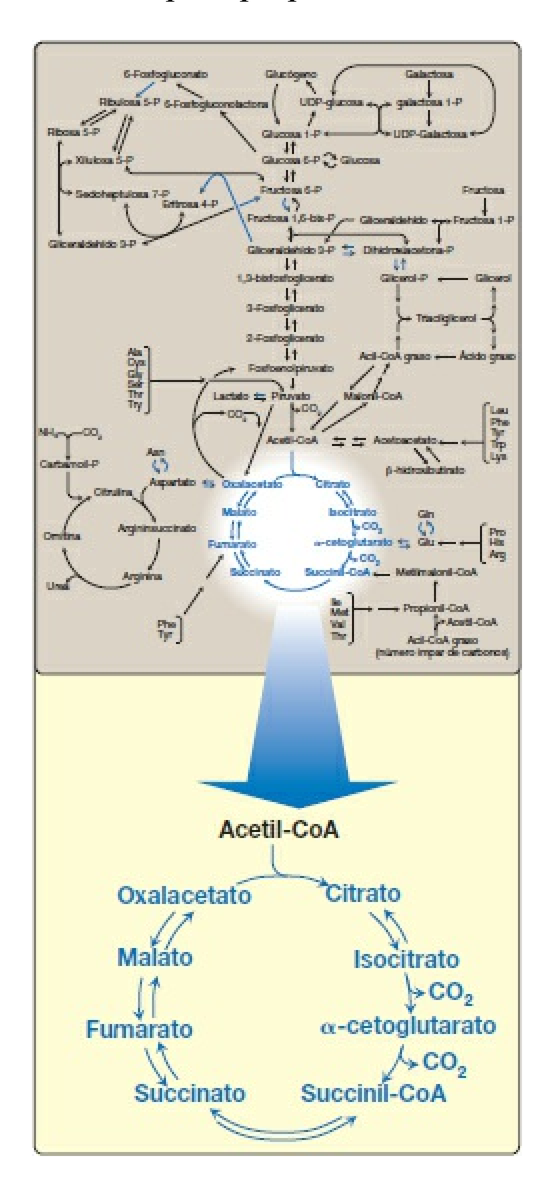


Figura 9-1 El ciclo de los ácidos tricarboxílicos mostrado como una parte de las vías esenciales del metabolismo energético. (V. fig. 8-2, pág. 92, para una visión más detallada del mapa metabólico.) CoA, coenzima A.

1. **Enzimas componentes:** el *complejo PDH e* s un agregado proteínico de múltiples copias de tres enzimas: *piruvato descarboxilasa (E1*, a veces llamado *piruvato deshidrogenasa*), *dihidrolipoil transacetilasa (E2)* y *dihidrolipoil deshidrogenasa (E3)*. Cada una cataliza una parte de la reacción total (fig. 9-2). Su asociación física enlaza las reacciones en la secuencia adecuada sin la liberación de productos intermedios. Además de las enzimas que participan en la conversión de piruvato a

acetil-CoA, el complejo también contiene dos enzimas reguladoras fuertemente unidas, la *piruvato deshidrogenasa cinasa (PDH cinasa)* y la *piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDH fosfatasa)*.

2. **Coenzimas:** el *complejo PDH* contiene 5 coenzimas que actúan como portadores u oxidantes para los productos intermedios de las reacciones mostradas en la figura 9-2. La *E1* necesita pirofosfato de tiamina (TPP), la *E2* necesita ácido lipoico y CoA, y la *E3* necesita dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+). [Nota: el TPP, el ácido lipoico y el FAD están unidos estrechamente a las enzimas y actúan como coenzimas-grupos prostéticos (v. pág. 54).]

> Las carencias de tiamina o de niacina pueden causar graves problemas en el sistema nervioso central, porque las células del cerebro son incapaces de producir suficiente ATP (por medio del ciclo de los ATC) si el *complejo PDH* está inactivo. El síndrome de Wernicke-Kórsakov, un síndrome de psicosis por encefalopatía debido a carencia de tiamina, suele verse en casos de abuso de alcohol.

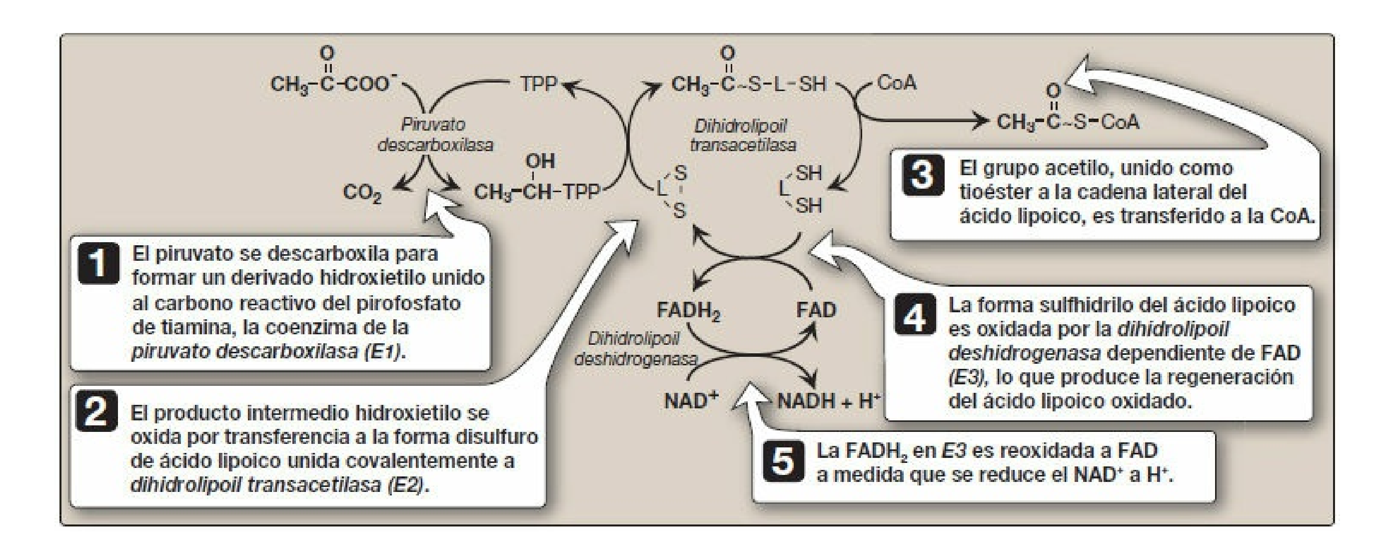


Figura 9-2 Mecanismo de acción del *complejo piruvato deshidrogenasa*. [Nota: todas las coenzimas del complejo, excepto el ácido lipoico, proceden de vitaminas. El TPP procede de la tiamina, el FAD de la riboflavina, el NAD de la niacina y el CoA del ácido pantoténico.] CoA, coenzima A; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; L, ácido lipoico; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; TPP, pirofosfato de tiamina.

3. **Regulación del complejo piruvato deshidrogenasa:** la modificación covalente por las dos enzimas reguladoras que son parte del complejo activan e inactivan la *E1* de manera alternativa. La *PDH cinasa independiente de AMP cíclico* fosforila y, por consiguiente, inactiva la *E1,* mientras que la *PDH fosfatasa* la desfosforila y activa (fig. 9-3). El ATP, la acetil-CoA y el NADH activan alostéricamente la *cinasa*. Por consiguiente, en presencia de estas señales de alta energía, se desactiva

el *complejo PDH.* [Nota: en realidad es el aumento de los cocientes ATP/ADP, $NADH/NAD^+$, o acetil-CoA/CoA que influye en la actividad enzimática.] El piruvato es un potente inhibidor de la *PDH cinasa.* Por tanto, si las concentraciones de piruvato son elevadas, la actividad de la *E1* será máxima. El calcio (Ca^{2+}) es un potente activador de la *PDH fosfatasa* y estimula la actividad de la *E1.* Esto es particularmente importante en el músculo esquelético, donde la liberación de Ca^{2+} durante la contracción estimula el *complejo PDH* y, por consiguiente, la producción de energía. [Nota: aunque la regulación covalente por *cinasa* y *fosfatasa* es primordial, el complejo también es sujeto a la inhibición del producto (NADH y acetil-CoA).]

4. **Carencia del complejo piruvato deshidrogenasa:** una carencia en la actividad de la subunidad α del componente dimérico de *E1* del *complejo PDH,* aunque rara, es la causa bioquímica más común de acidosis láctica congénita. Esta carencia enzimática provoca una incapacidad para convertir el piruvato en acetil-CoA, lo que hace que se desvíe el piruvato a lactato a través de la *lactato deshidrogenasa* (v. pág. 103). Esto crea problemas particulares para el cerebro, que depende del ciclo de los ATC para obtener la mayor parte de su energía y es particularmente sensible a la acidosis. Los síntomas son variables e incluyen neurodegeneración, espasticidad muscular y, en la forma de inicio neonatal, muerte prematura. El gen de la subunidad α está ligado al cromosoma X y, puesto que tanto los hombres como las mujeres pueden verse afectados, la deficiencia se clasifica como dominante ligada al cromosoma X. Aunque no existe ningún tratamiento demostrado para la deficiencia del *complejo PDH,* la restricción dietética de hidratos de carbono y los complementos de tiamina pueden reducir los síntomas en algunos pacientes.

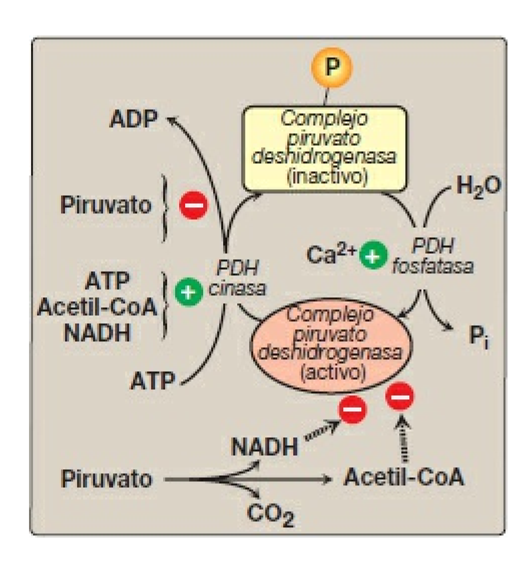


Figura 9-3 Regulación del *complejo piruvato deshidrogenasa (PDH).* [⇢ denota inhibición por producto.]

El síndrome de Leigh (encefalomielopatía necrosante subaguda) es un trastorno

neurodegenerativo progresivo y poco frecuente causado por anomalías en la producción de ADN mitocondrial, principalmente como resultado de mutaciones en genes que codifican proteínas del *complejo PDH,* la cadena de transporte de electrones o la *ATP sintasa*. Tanto el ADN nuclear como el mitocondrial pueden verse afectados.

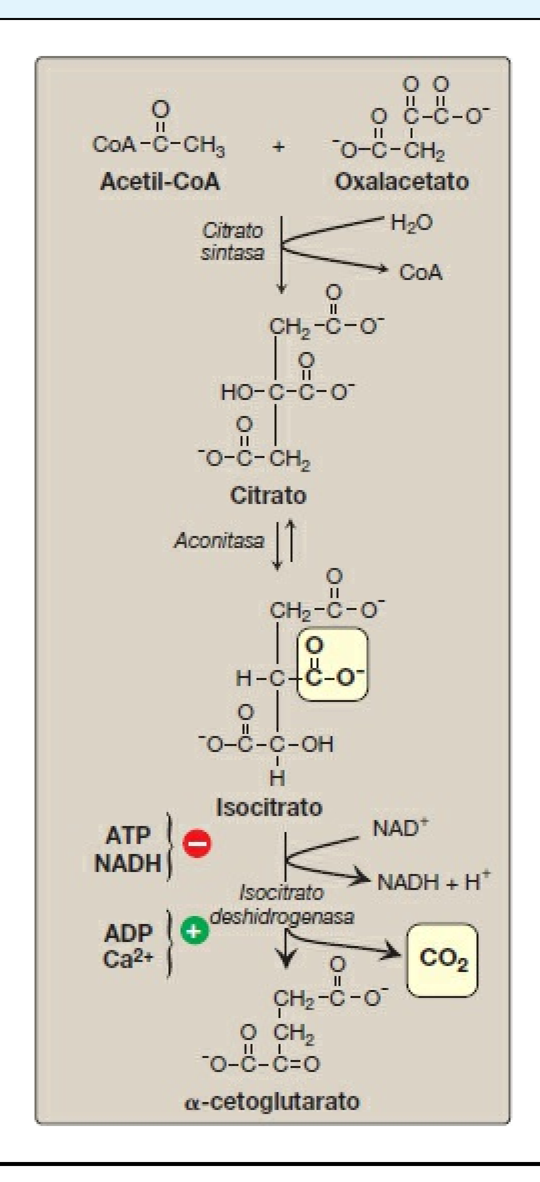


Figura 9-4 Formación de α-cetoglutarato a partir de acetil-CoA y oxalacetato. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

5. **Mecanismo de envenenamiento por arsénico:** como se describió anteriormente (v. pág. 101), el arsénico pentavalente (arsenato) puede interferir en la glucólisis en la etapa del *gliceraldehído 3-fosfato,* reduciendo por tanto la producción de ATP. Sin embargo, el «envenenamiento por arsénico» se debe principalmente a la inhibición de enzimas que necesitan ácido lipoico como coenzima, entre ellas la *E2* del *complejo PDH,* la α-*cetoglutarato deshidrogenasa* (v. a continuación) y la α-*cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada* (v. pág. 266). El arsenito (la

forma trivalente del arsénico) forma un complejo estable con los grupos tiol (– SH) del ácido lipoico, lo que hace que ese compuesto deje de estar disponible para actuar como coenzima. Cuando se une al ácido lipoico en el *complejo PDH,* se acumula piruvato (y, en consecuencia, lactato). Como ocurre en la carencia del *complejo PDH,* esto afecta particularmente al cerebro y causa trastornos neurológicos y la muerte.

B. Síntesis de citrato a partir de acetil-coenzima A y oxalacetato

La condensación del acetil-CoA y el oxalacetato (OAA) para formar citrato (un ácido tricarboxílico) está catalizada por la *citrato sintasa* (fig. 9-4). Esta condensación aldólica tiene el equilibrio desplazado hacia la síntesis de citrato. En el ser humano, la *citrato sintasa* no es una enzima alostérica. Es inhibida por su producto, el citrato. La disponibilidad de sustrato es un recurso fundamental de regulación de la *citrato sintasa.* La unión del OAA causa un cambio conformacional en la enzima que genera un sitio de unión para la acetil-CoA. [Nota: el citrato, además de ser un producto intermedio en el ciclo de los ATC, proporciona una fuente de acetil-CoA para la síntesis citosólica de ácidos grasos (v. pág. 183). El citrato también inhibe la *fosfofructocinasa-1 (PFK-1),* la enzima limitante de la velocidad de la glucólisis (v. pág. 99) y activa la *acetil-CoA carboxilasa,* la enzima limitante de la velocidad de la síntesis de ácidos grasos (v. pág. 183).]

C. Isomerización del citrato

El citrato es isomerizado a isocitrato por medio de la *aconitasa (aconitato hidratasa),* una proteína Fe-S (v. fig. 9-4). [Nota: la *aconitasa* es inhibida por el fluoroacetato, una toxina vegetal que se utiliza como pesticida. El fluoroacetato es convertido en fluoroacetil-CoA, que se condensa con el OAA para formar fluorocitrato (un potente inhibidor de la *aconitasa*), lo que provoca la acumulación de citrato.]

D. Descarboxilación oxidativa del isocitrato

La *isocitrato deshidrogenasa* cataliza la descarboxilación oxidativa irreversible del isocitrato y rinde la primera de las 3 moléculas de NADH producidas por el ciclo y la primera liberación de CO_2 (v. fig. 9-4). Ésta es una de las etapas limitantes de la velocidad del ciclo de los ATC. La enzima es activada alostéricamente por ADP (una señal de baja energía) y el Ca^{2+}, y es inhibida por el ATP y el NADH, cuyos niveles están elevados cuando la célula tiene reservas abundantes de energía.

E. Descarboxilación oxidativa del α-cetoglutarato

La conversión del α-cetoglutarato a succinil-CoA está catalizada por el *complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa,* un agregado proteínico de múltiples copias de tres enzimas (fig. 9-5). El mecanismo de esta descarboxilación oxidativa es muy similar al usado para la conversión del piruvato a acetil-CoA por el *complejo PDH.* La reacción libera el segundo CO_2 y produce el segundo NADH del ciclo. Las coenzimas

necesarias son el TPP, el ácido lipoico, el FAD, el NAD^+ y la CoA. Cada una funciona como parte del mecanismo catalítico de manera análoga a la descrita para el *complejo PDH* (v. pág. 110). El equilibrio de la reacción está desplazado hacia la succinil-CoA (un tioéster de alta energía similar a la acetil-CoA). El NADH y la succinil-CoA inhiben el *complejo* α-*cetoglutarato deshidrogenasa* (es decir, éste es inhibido por sus productos) y el Ca^{2+} lo activa. Sin embargo, no está regulado por reacciones de fosforilación/desfosforilación como las que se describieron para el *complejo PDH*. [Nota: también se produce α-cetoglutarato por la desaminación oxidativa (v. pág. 252) y por la transaminación del aminoácido glutamato (v. pág. 250).]

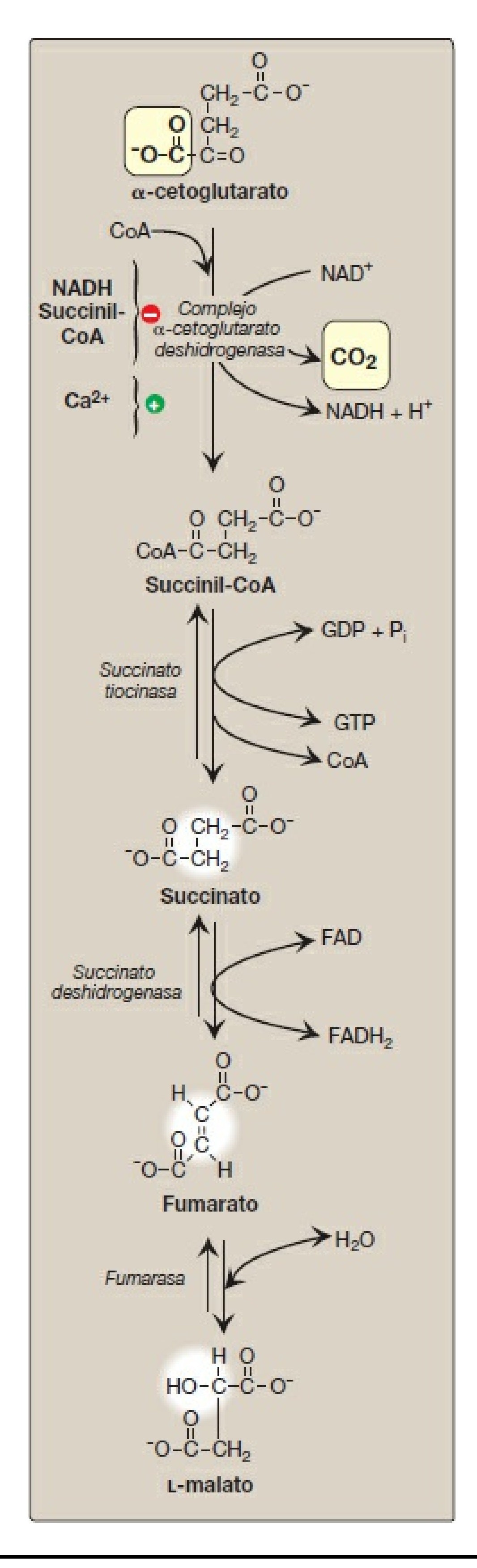


Figura 9-5 Formación de malato a partir de α-cetoglutarato. CoA, coenzima A; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; GDP, difosfato de guanosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

F. Escisión de la succinil-coenzima A

La *succinato tiocinasa* (también llamada *succinil-CoA sintetasa,* nombre usado para la reacción inversa) escinde el enlace tioéster de alta energía de la succinil-CoA (v. fig. 9-5). Esta reacción está acoplada a la fosforilación del difosfato de guanosina (GDP) a trifosfato de guanosina (GTP). El GTP y el ATP son energéticamente interconvertibles por la reacción de la *nucleósido difosfato cinasa:*

$$\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftarrows \text{GDP} + \text{ATP}$$

La generación de GTP por la *succinato tiocinasa* es otro ejemplo de fosforilación a nivel de sustrato (v. pág. 102). [Nota: también se produce succinil-CoA a partir de la propionil-CoA procedente del metabolismo de los ácidos grasos con número impar de átomos de carbono (v. pág. 193) y a partir del metabolismo de varios aminoácidos (v. págs. 265-266).

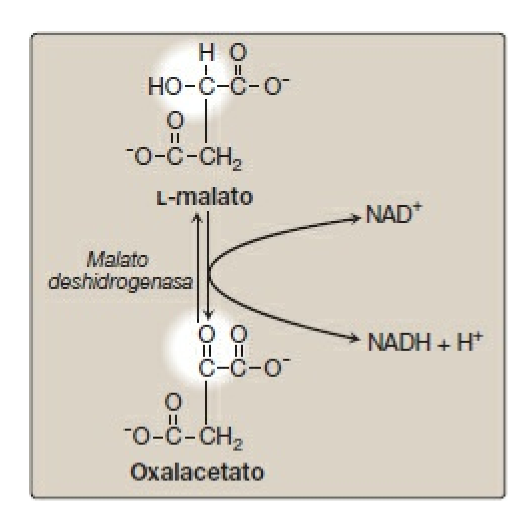


Figura 9-6 Formación (regeneración) de oxalacetato a partir de malato. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

G. Oxidación del succinato

El succinato se oxida a fumarato por medio de la *succinato deshidrogenasa* al tiempo que el FAD (su coenzima) se reduce a $FADH_2$ (v. fig. 9-5). La *succinato deshidrogenasa* es la única enzima del ciclo de los ATC que está incluida en la membrana mitocondrial interna. Como tal, funciona como complejo II de la cadena de transporte de electrones (v. pág. 75). [Nota: el FAD, más que el NAD^+, es el aceptor de electrones porque el poder reductor del succinato no es suficiente para reducir el NAD^+.]

H. Hidratación del fumarato

El fumarato es hidratado a malato en una reacción libremente reversible catalizada por la *fumarasa* (*fumarato hidratasa;* v. fig. 9-5). [Nota: también se produce fumarato en

el ciclo de la urea (v. pág. 255), en la síntesis de purinas (v. pág. 294) y durante el catabolismo de los aminoácidos fenilalanina y tirosina (v. pág. 263).]

I. Oxidación del malato

El malato es oxidado a oxalacetato por la *malato deshidrogenasa* (fig. 9-6). Esta reacción produce el tercero y último NADH del ciclo. El cambio de energía libre estándar (ΔG^0; v. pág. 70) de la reacción es positivo, pero ésta es impulsada en la dirección del OAA por la reacción altamente exergónica de la *citrato sintasa.* [Nota: también se produce OAA mediante transaminación del aminoácido ácido aspártico (v. pág. 250).]

III. ENERGÍA PRODUCIDA POR EL CICLO

Dos átomos de carbono entran en el ciclo como acetil-CoA y salen como CO_2. El ciclo no implica el consumo ni la producción netos de OAA ni de ningún otro producto intermedio. Durante una vuelta del ciclo se transfieren cuatro pares de electrones: tres pares de electrones que reducen tres NAD^+ a NADH y un par que reduce el FAD a $FADH_2$. La oxidación de un NADH por la cadena de transporte de electrones provoca la formación de aproximadamente tres ATP, mientras que la oxidación del $FADH_2$ rinde aproximadamente dos ATP (v. pág. 77). En la figura 9-7 se muestra el rendimiento total de ATP de la oxidación de 1 molécula de acetil-CoA. En la figura 9-8 se resumen las reacciones del ciclo de los ATC.

Reacción productora de energía	Número de moléculas de ATP producidas
3 NADH ⟶ 3 NAD^+	9
$FADH_2$ ⟶ FAD	2
GDP + P_i ⟶ GTP	1
	12 ATP/acetil-CoA oxidada

Figura 9-7 Número de moléculas de ATP producidas a partir de la oxidación de 1 molécula de acetil-coenzima A mediante fosforilación a nivel de sustrato y fosforilación oxidativa.

IV. REGULACIÓN DEL CICLO

A diferencia de la glucólisis, que está regulada principalmente por la *PFK-1,* el ciclo de los ATC está controlado por la regulación de varias enzimas (v. fig. 9-8). Las enzimas reguladas más importantes son las que catalizan reacciones con un ΔG^0 muy negativo: la *citrato sintasa,* la *isocitrato deshidrogenasa* y el *complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa.* Los equivalentes reductores necesarios para la fosforilación oxidativa

son generados por el *complejo PDH* y por el ciclo de los ATC, y ambos procesos se regulan positivamente en respuesta a una disminución del cociente entre ATP y ADP.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El **piruvato** es **descarboxilado oxidativamente** por el ***complejo piruvato deshidrogenasa (PDH),*** produciendo **acetil-coenzima A (acetil-CoA),** que es el principal combustible para el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC; fig. 9-9). Este complejo multienzimático necesita 5 coenzimas: **pirofosfato de tiamina, ácido lipoico, dinucleótido de flavina y adenina (FAD), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y CoA.** El *complejo PDH* es regulado por la modificación covalente de *E1* (*pivurato descarboxilasa*) a través de *PDH cinasa* y *PDH fosfatasa:* la fosforilación inhibe la *E1.* La *PDH cinasa* es activada alostéricamente por ATP, acetil-CoA y NADH e inhibida por piruvato. La *fosfatasa* es activada por Ca^{2+}. Una **carencia** del ***complejo PDH*** es la causa bioquímica más común de **acidosis láctica congénita.** El sistema nervioso central es afectado especialmente en este trastorno **dominante ligado al cromosoma X.** El **envenenamiento por arsénico** causa inactivación del *complejo PDH* al unirse al ácido lipoico. El **citrato** se sintetiza a partir de **oxalacetato** y **acetil-CoA** por medio de la ***citrato sintasa.*** Esta enzima está sujeta a inhibición por producto, el citrato. El citrato se isomeriza a **isocitrato** por medio de la ***aconitasa (aconitato hidratasa).*** El **isocitrato** es descarboxilado oxidativamente a α **-cetoglutarato** por medio de la ***isocitrato deshidrogenasa*** con producción de $\mathbf{CO_2}$ y **NADH.** La enzima es inhibida por el ATP y el NADH, y activada por el ADP y el Ca^{2+}. El **α-cetoglutarato** es descarboxilado de manera oxidativa a **succinil-CoA** por el ***complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa*** y produce $\mathbf{CO_2}$ y **NADH.** La enzima es muy similar al *complejo PDH* y usa las mismas coenzimas. El *complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa* es activado por el Ca^{2+} e inhibido por el NADH y la succinil-CoA, pero no es regulado de manera covalente. La **succinil-CoA** se escinde en **succinato** y **GTP** por medio de la ***succinato tiocinasa*** (también llamada ***succinil-CoA sintetasa***). Éste es un ejemplo de **fosforilación a nivel de sustrato.** El **succinato** es oxidado a **fumarato** por la ***succinato deshidrogenasa,*** que produce $\mathbf{FADH_2}$**.** El **fumarato** se hidrata a **malato** por medio de la ***fumarasa (fumarato hidratasa)*** y el **malato** se oxida a **oxalacetato** por medio de la ***malato deshidrogenasa,*** que produce **NADH.** En una vuelta del ciclo de los ATC se producen 3 NADH, 1 $FADH_2$ y **1 GTP** (cuyo fosfato terminal puede transferirse a un ADP por medio de la *nucleósido difosfato cinasa* para dar ATP). La generación de acetil-CoA mediante oxidación del piruvato a través del *complejo PDH* también produce un NADH. La oxidación de NADH y $FADH_2$ por la cadena de transporte de electrones genera 14 ATP. Un ATP adicional (GTP) proviene de

la fosforilación a nivel de sustrato en el ciclo de los ATC. Por tanto, se produce un total de 15 ATP a partir de la oxidación mitocondrial completa de piruvato a CO_2.

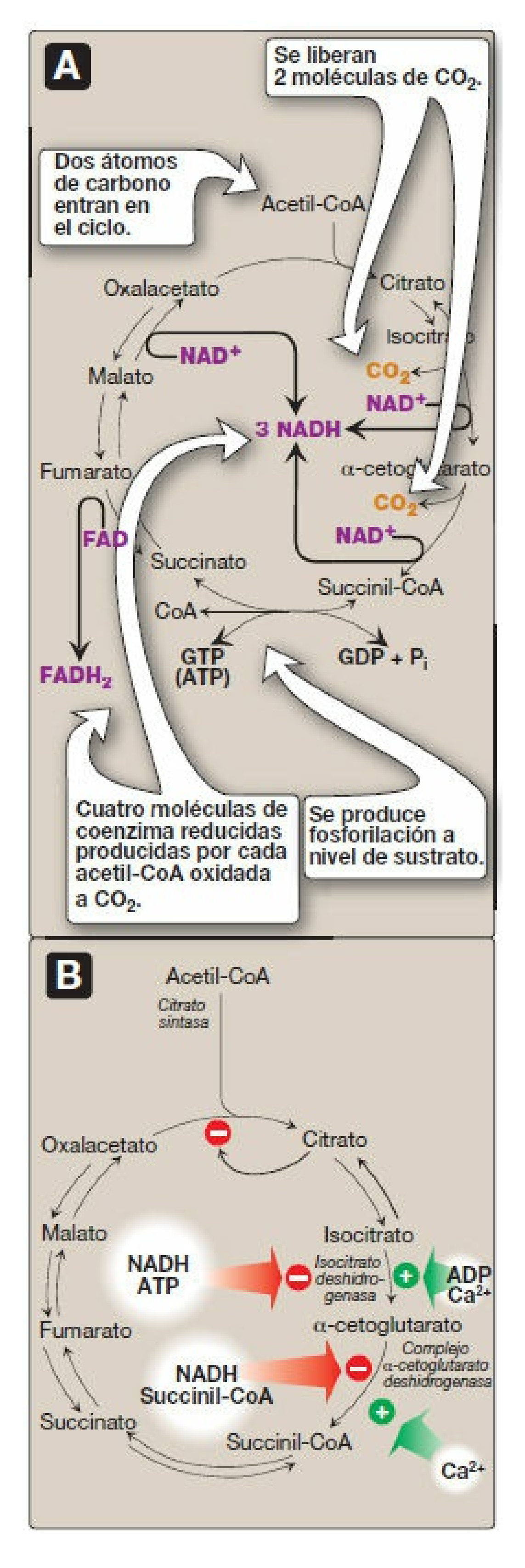


Figura 9-8 A. [Nota: el GTP y el ATP son interconvertidos por la *nucleósido difosfato cinasa*.] Producción de coenzimas reducidas, ATP y CO_2 en el ciclo del ácido cítrico. **B.** Inhibidores y activadores del ciclo.

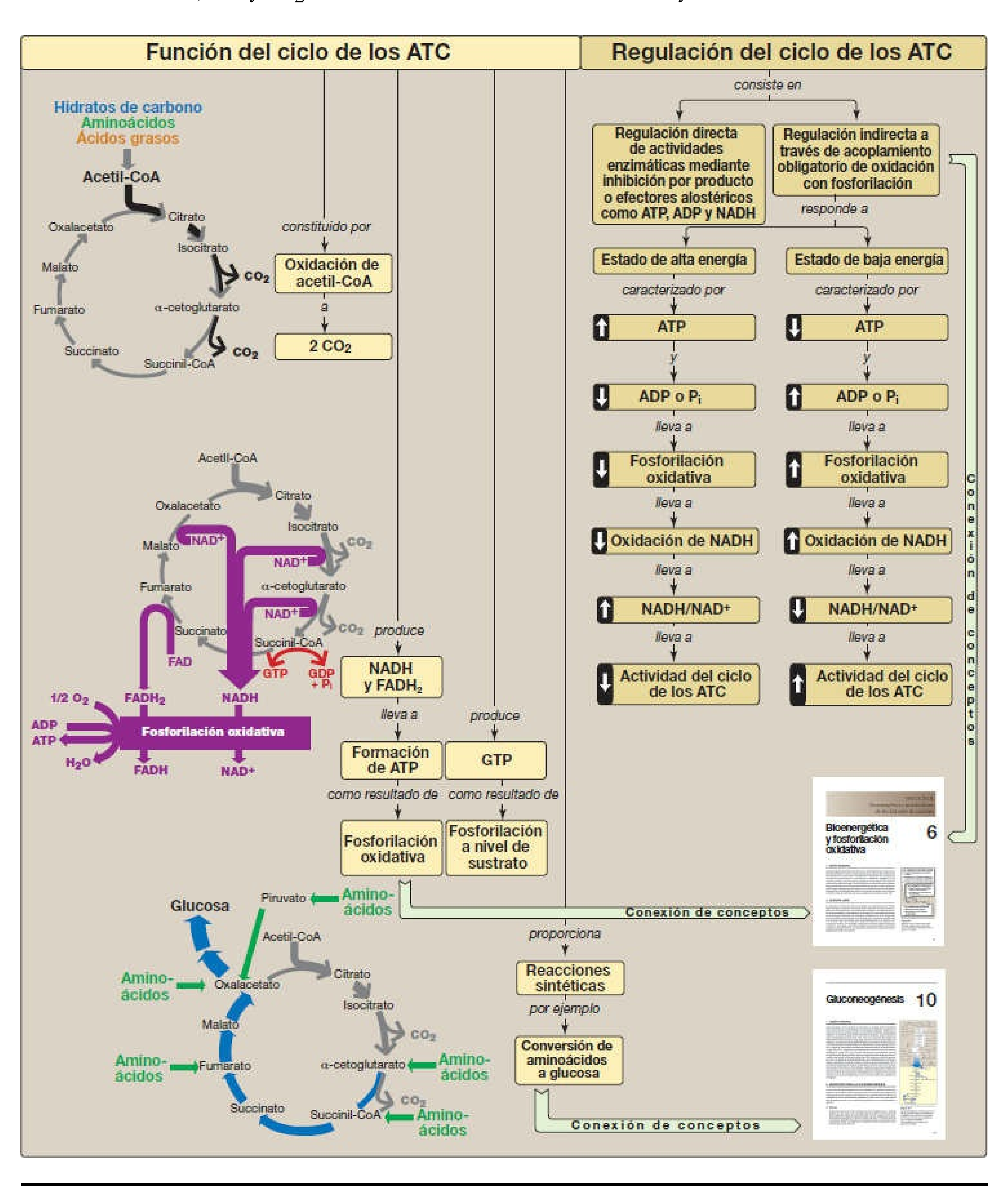


Figura 9-9 Mapa conceptual del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC). ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de

guanosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P_i, fosfato inorgánico.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

9.1 La conversión del piruvato a acetil-coenzima A y CO_2:

A. Incluye la participación de ácido lipoico.

B. Se activa cuando la piruvato descarboxilasa del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) es fosforilado por la PDH cinasa en presencia de ATP.

C. Es reversible.

D. Se produce en el citosol.

E. Precisa de la coenzima biotina.

Respuesta correcta = A. El ácido lipoico es un aceptor intermedio del grupo acetilo formado en la reacción. El complejo piruvato deshidrogenasa cataliza una reacción irreversible que se inhibe cuando el componente descarboxilasa se fosforila. La enzima está localizada en la matriz mitocondrial. La biotina es utilizada por las carboxilasas, no las descarboxilasas.

9.2 ¿Cuál de las siguientes condiciones disminuye la oxidación de la acetil-coenzima A en el ciclo del ácido cítrico?

A. Una disponibilidad elevada de calcio.

B. Un cociente acetil-CoA/CoA elevado.

C. Un cociente ATP/ADP bajo.

D. Un cociente NAD^+/NADH bajo.

Respuesta correcta = D. Un cociente NAD^+/NADH bajo limita las velocidades de las deshidrogenasas que requieren NAD^+. La disponibilidad elevada de calcio y sustrato (acetil-CoA) y un cociente ATP/ADP bajo estimulan el ciclo.

9.3 La siguiente es la suma de tres etapas del ciclo del ácido cítrico.

$$A + B + FAD + H_2O \rightarrow C + FADH_2 + NADH$$

Elija la letra de la respuesta que corresponde a «A», «B» y «C» en la ecuación.

Reactante A	Reactante B	Reactante C
A. Succinil-CoA	GDP	Succinato
B. Succinato	NAD^+	Oxalacetato
C. Fumarato	NAD^+	Oxalacetato
D. Succinato	NAD^+	Malato
E. Fumarato	GTP	Malato

Respuesta correcta = B. Succinato + NAD^+ + FAD + H_2O → oxalacetato + NADH + $FADH_2$

9.4 Un varón de un mes de vida presenta problemas neurológicos y acidosis láctica. El ensayo enzimático para la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) en extratos de fibroblastos de piel cultivados mostraron un 5 % de actividad normal, con una concentración baja de pirofosfato de tiamina (TPP), pero un 80 % de actividad normal cuando el ensayo contenía una concentración hasta 1 000 veces mayor de TPP. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones con respecto a este paciente es la más correcta?

A. Se espera que la administración de tiamina reduzca la concentración de lactato sérico y mejore los síntomas clínicos.

B. Sería de esperar que una dieta rica en hidratos de carbono fuera beneficiosa para este paciente.

C. Se espera que la producción de citrato procedente de la glucólisis aerobia aumente.

D. Se espera que la PDH cinasa, una enzima reguladora del complejo PDH, esté activa.

Respuesta correcta = A. Al parecer el paciente sufre una alteración del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) sensible a tiamina. El componente piruvato descarboxilasa (E1) del complejo PDH es incapaz de unirse al pirofosfato de tiamina a baja concentración, aunque muestra una actividad considerable a concentración elevada de la coenzima. Esta mutación, que afecta a la K_m de la enzima para la coenzima, está presente en algunos casos de carencia del complejo PDH, pero no en todos. Como el complejo PDH es una parte integral del metabolismo de los hidratos de carbono, cabría esperar que una dieta baja en hidratos de carbono suavizara los efectos de la carencia enzimática. La glucólisis aerobia genera piruvato, el sustrato del complejo PDH. La menor actividad del complejo disminuye la producción de acetil-coenzima A, un sustrato para la citrato sintasa. La PDH cinasa es inhibida alostéricamente por el piruvato y, en consecuencia, es inactiva.

9.5 ¿Qué coenzima-cosustrato utiliza la deshidrogenasa de la glucólisis y el ciclo de los

ácidos tricarboxílicos?

El dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD^+) es utilizado por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa de la glucólisis y por la isocitrato deshidrogenasa, por la α-cetoglutarato deshidrogenasa y por la malato deshidrogenasa del ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

booksmedicos.org

Gluconeogénesis

10

I. VISIÓN GENERAL

Algunos tejidos, como el cerebro, los eritrocitos, la médula renal, el cristalino y la córnea, los testículos y el músculo en ejercicio, necesitan un suministro continuo de glucosa como combustible metabólico. El glucógeno hepático, una fuente posprandial esencial de glucosa, puede satisfacer estas necesidades durante sólo 10 h a 18 h en ausencia de ingesta de hidratos de carbono alimentarios (v. pág. 329). Durante un ayuno prolongado, sin embargo, los depósitos de glucógeno hepático se agotan y se forma glucosa a partir de precursores distintos de los hidratos de carbono, como el lactato, el piruvato, el glicerol (procedente del esqueleto carbonado de los triacilgliceroles; v. pág. 190) y los α-cetoácidos (procedentes del catabolismo de aminoácidos glucogénicos, v. pág. 261). La formación de glucosa no se produce por una simple inversión de la glucólisis, porque el equilibrio total de la glucólisis favorece fuertemente la formación de piruvato. En cambio, se sintetiza glucosa por una vía especial, la gluconeogénesis, que necesita enzimas mitocondriales y citosólicas. Durante un ayuno nocturno, aproximadamente el 90 % de la gluconeogénesis se produce en el hígado, mientras que el 10 % restante tiene lugar en los riñones. Sin embargo, durante un ayuno prolongado, los riñones pasan a ser importantes órganos productores de glucosa y contribuyen con un 40 % de la producción total de glucosa. La figura 10-1 muestra la relación entre la gluconeogénesis y otras vías esenciales del metabolismo energético.

II. SUSTRATOS PARA LA GLUCONEOGÉNESIS

Los precursores gluconeogénicos son moléculas que pueden usarse para producir una síntesis neta de glucosa. Los más importantes son el glicerol, el lactato y los α-cetoácidos obtenidos en el metabolismo de los aminoácidos glucogénicos. [Nota: la alanina, que origina directamente piruvato, es un ejemplo importante de un aminoácido glucogénico.]

A. Glicerol

El glicerol se libera durante la hidrólisis de los triacilgliceroles en el tejido adiposo (v. pág. 190) y pasa al hígado por la sangre. La enzima *glicerol cinasa* fosforila el glicerol a glicerol fosfato, que es oxidado por la *glicerol fosfato deshidrogenasa* a dihidroxiacetona fosfato, un intermediario de la glucólisis. [Nota: los adipocitos no pueden fosforilar el glicerol porque carecen de *glicerol cinasa*.]

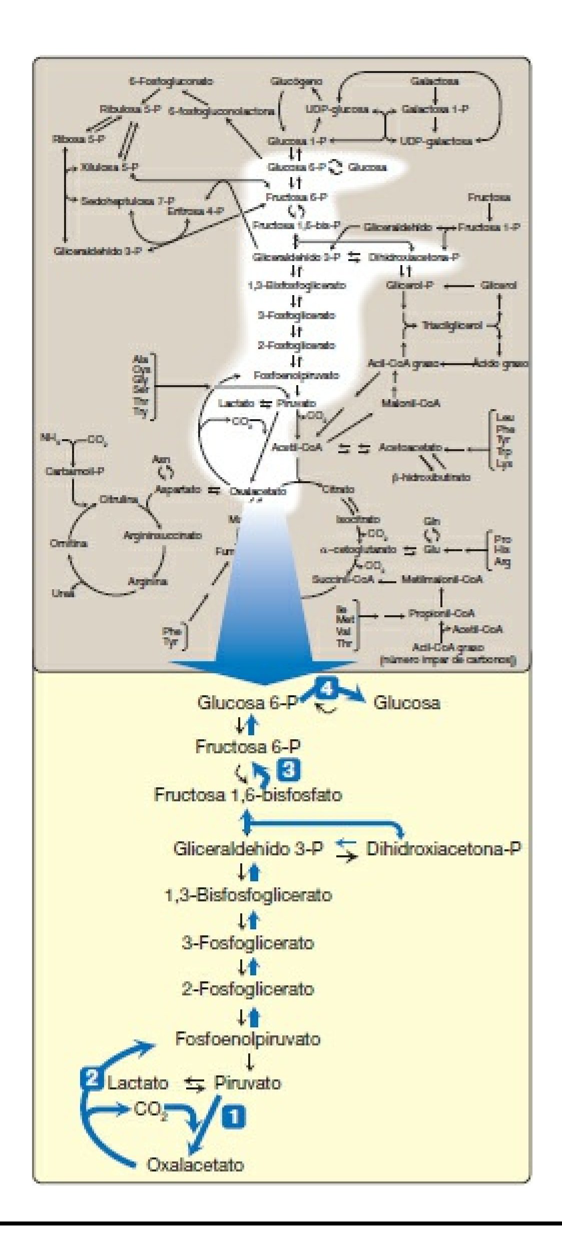


Figura 10-1 La gluconeogénesis mostrada como una de las vías esenciales del metabolismo energético. Las reacciones numeradas son exclusivas de la gluconeogénesis. [V. un mapa más detallado del metabolismo en la figura 8-2, pág. 92.] P, fosfato.

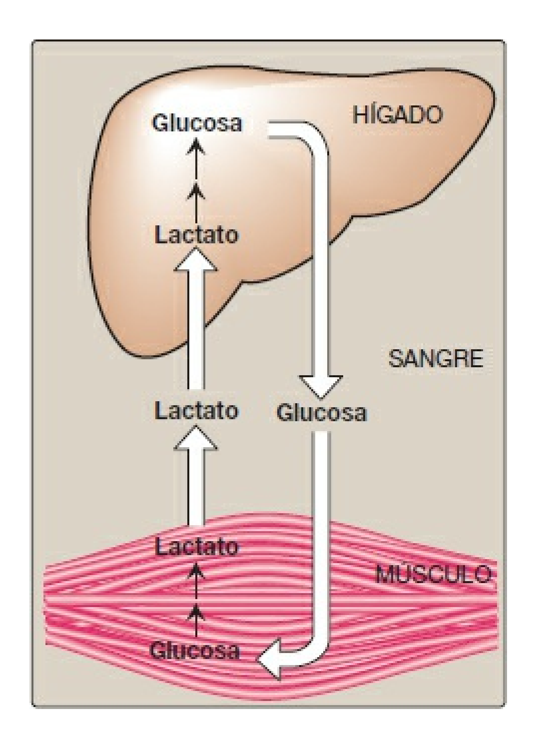


Figura 10-2 Ciclo intertisular de Cori. [Nota: la difusión de lactato a través de las membranas es facilitada por una proteína de transporte.]

B. Lactato

El músculo esquelético en ejercicio y las células que carecen de mitocondrias, como los eritrocitos, liberan lactato a la sangre. En el ciclo de Cori, el músculo en ejercicio convierte el esqueleto carbonado de la glucosa en lactato, que difunde a la sangre. Este lactato es captado por el hígado y reconvertido en glucosa, que es liberada de nuevo a la circulación (fig. 10-2).

C. Aminoácidos

Los aminoácidos procedentes de la hidrólisis de las proteínas tisulares son la fuente más importante de glucosa durante un ayuno. El metabolismo de los aminoácidos glucogénicos genera α-cetoácidos. Los α-cetoácidos, como el α-cetoglutarato pueden entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) y formar oxalacetato (OAA), un precursor directo del fosfoenolpiruvato (PEP). [Nota: la acetil-coenzima A (acetil-CoA) y compuestos que dan lugar a la acetil-CoA (p. ej., el acetoacetato y aminoácidos como la lisina y la leucina) no pueden producir una síntesis neta de glucosa. Esto se debe a la naturaleza irreversible de la reacción de la *piruvato deshidrogenasa (PDH),* que convierte el piruvato en acetil-CoA (v. pág. 109). Estos compuestos dan lugar en cambio a cuerpos cetónicos (v. pág. 195), por lo que se les denomina cetogénicos.]

III. REACCIONES ÚNICAS PARA LA GLUCONEOGÉNESIS

Siete reacciones glucolíticas son reversibles y se emplean en la síntesis de glucosa a partir

de lactato o de piruvato. Sin embargo, tres de las reacciones son irreversibles y deben reemplazarse por cuatro reacciones alternativas que favorecen energéticamente la síntesis de glucosa. A continuación se describen estas reacciones, únicas para la gluconeogénesis.

A. Carboxilación del piruvato

El primer obstáculo que hay que superar en la síntesis de glucosa a partir del piruvato es la conversión irreversible en la glucólisis de PEP a piruvato por la *piruvato cinasa (PK)*. En la gluconeogénesis, el piruvato es carboxilado primero por la *piruvato carboxilasa* a OAA, que a continuación se convierte en PEP por la acción de la *PEP-carboxicinasa* (fig. 10-3).

1. **La biotina, una coenzima:** *la piruvato carboxilasa* necesita biotina (v. pág. 381) unida de manera covalente al grupo ε-amino de un residuo de lisina en la enzima (v. fig. 10-3). La hidrólisis de ATP activa la formación de un intermediario enzima-biotina-CO_2 que a continuación carboxila piruvato para formar OAA. [Nota: el HCO_3^- es la fuente del CO_2.]. La reacción de la *piruvato carboxilasa* tiene lugar en las mitocondrias de las células hepáticas y renales, y tiene dos objetivos: proporcionar un sustrato importante para la gluconeogénesis y proporcionar OAA que puede reponer los productos intermedios del ciclo de los ATC, que pueden agotarse, en función de las necesidades sintéticas de la célula. Las células musculares también contienen *piruvato carboxilasa,* pero utilizan el OAA producido sólo con fines de reabastecimiento (anapleróticos) y no sintetizan glucosa.

> La *piruvato carboxilasa* es una de varias *carboxilasas* que requieren biotina. Otras son la *acetil-CoA carboxilasa* (v. pág. 183), la *propionil-CoA carboxilasa* (v. pág. 194) y *la metilcrotonil-CoA carboxilasa* (v. pág. 266).

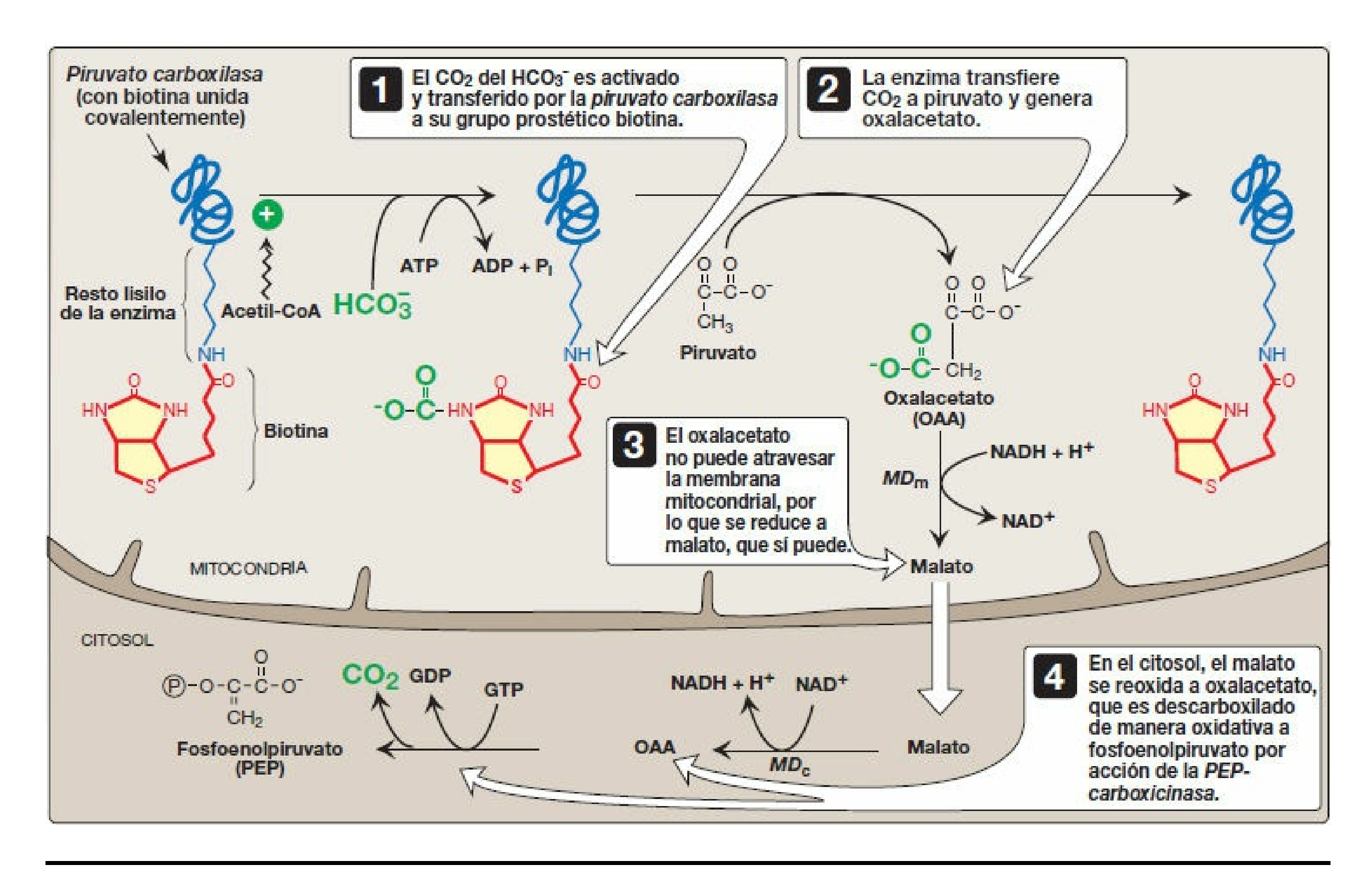


Figura 10-3 Carboxilación de piruvato a OAA, seguida de reducción del OAA a malato para transferirlo al citosol y posterior descarboxilación a PEP. [Nota: el OAA también puede convertirse en PEP o aspartato para transferirlo al citosol.] *MD*$_C$, *malato deshidrogenasa* citosólica; *MD*$_m$, *malato deshidrogenasa* mitocondrial.

2. **Regulación alostérica:** la *piruvato carboxilasa* es activada alostéricamente por la acetil-CoA, cuyos niveles elevados en las mitocondrias indican un estado metabólico en el que es necesario aumentar la síntesis de OAA. Esto se produce durante el ayuno, cuando se usa OAA para la síntesis de glucosa mediante gluconeogénesis en el hígado y en los riñones. A la inversa, cuando los niveles de acetil-CoA son bajos, la *piruvato carboxilasa* está en gran parte inactiva y el piruvato es oxidado principalmente por el *complejo PDH* para producir acetil-CoA, que puede ser oxidada después en el ciclo de los ATC (v. pág. 109).

B. Transporte del oxalacetato al citosol

El OAA debe convertirse en PEP para que la gluconeogénesis continúe. La enzima que cataliza esta reacción se encuentra tanto en las mitocondrias como en el citosol de los seres humanos. El PEP que se genera en las mitocondrias es transportado al citosol por medio de un transportador específico, mientras que el que se produce en el citosol necesita que el OAA sea transportado desde las mitocondrias hasta el citosol. Sin embargo, el OAA no puede ser transportado a través de la membrana mitocondrial interna, por lo que primero debe reducirse a malato por acción de la *malato deshidrogenasa (MD)* mitocondrial. El malato puede ser transportado desde las mitocondrias hasta el citosol, donde es reoxidado a OAA por la *MD* citosólica mientras

el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) es reducido (v. fig. 10-3). El NADH producido se utiliza en la reducción de 1,3-bisfosfoglicerato a gliceraldehído 3-fosfato (v. pág. 101), un paso común a la glucólisis y la gluconeogénesis. [Nota: el OAA también puede convertirse en aspartato, que es transportado fuera de la mitocondria.]

C. Descarboxilación del oxalacetato citosólico

El OAA es descarboxilado y fosforilado a PEP en el citosol por la *PEPcarboxicinasa* (también denominada *PEPCK*). La reacción es impulsada por la hidrólisis del trifosfato de guanosina (GTP; v. fig. 10-3). Las acciones combinadas de la *piruvato carboxilasa* y la *PEP-carboxicinasa* proporcionan una vía energéticamente favorable desde el piruvato hasta el PEP. Éste experimenta las reacciones glucolíticas en dirección inversa hasta que se convierte en fructosa 1,6-bisfosfato.

> El emparejamiento de carboxilación con descarboxilación, observado en la gluconeogénesis, impulsa reacciones que de otra manera serían energéticamente desfavorables. En la síntesis de ácidos grasos se usa una estrategia similar (v. págs. 183-184).

D. Desfosforilación de la fructosa 1,6-bisfosfato

La hidrólisis de la fructosa 1,6-bisfosfato por la *fructosa 1,6-bisfosfatasa,* presente en el hígado y el riñón, permite sortear la reacción irreversible catalizada por la *fosfofructocinasa-1 (PFK-1)* y proporciona una vía energéticamente favorable para la formación de fructosa 6-fosfato (fig. 10-4). Esta reacción es un sitio regulador importante de la gluconeogénesis.

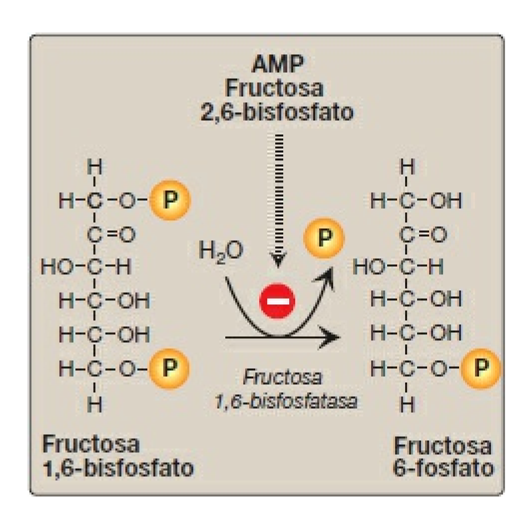


Figura 10-4 Desfosforilación de la fructosa 1,6-bisfosfato. AMP, monofosfato de adenosina; P, fosfato.

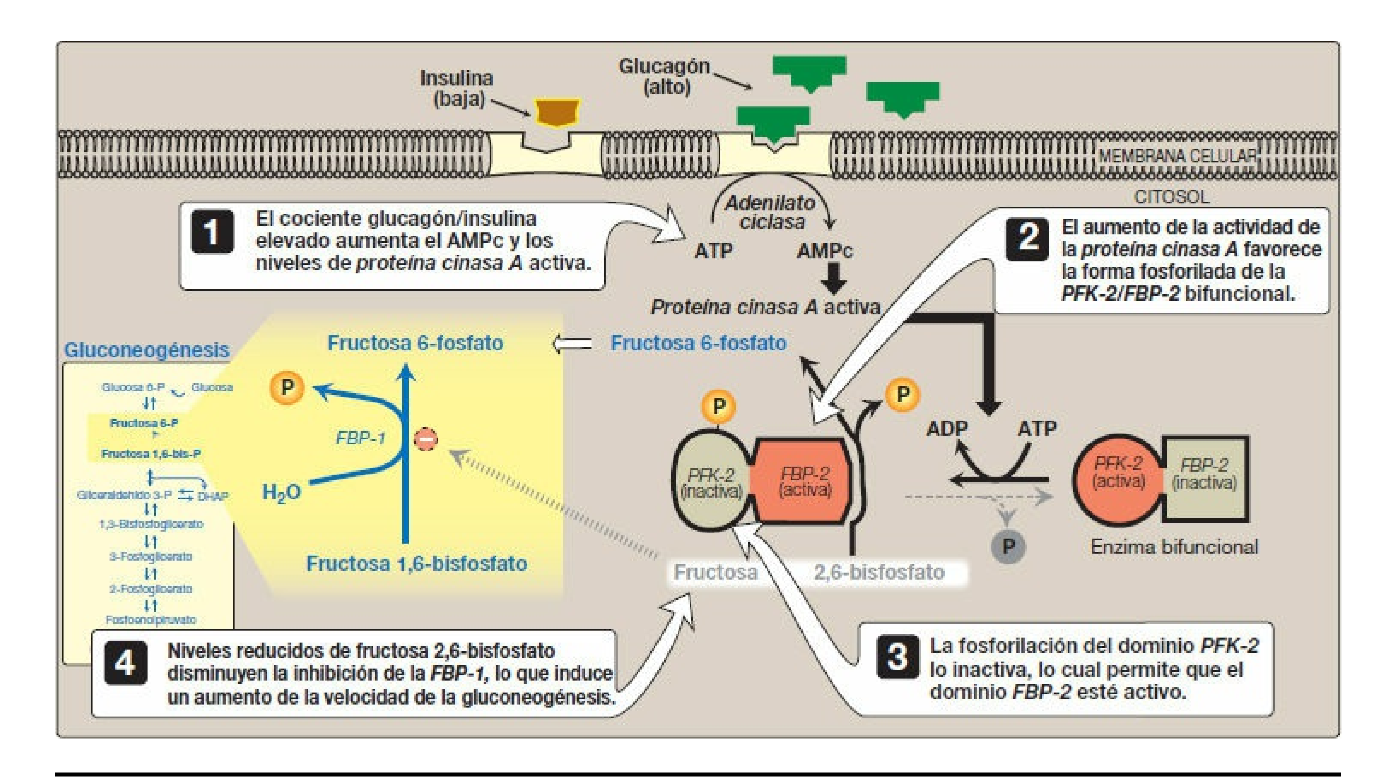


Figura 10-5 Efecto del aumento de glucagón sobre la concentración intracelular de fructosa 2,6-bisfosfato en el hígado. AMP_c, AMP cíclico; *FBP-1, fructosa 1,6-bisfosfatasa; FBP-2, fructosa 2,6-bisfosfatasa;* P, fosfato; *PFK-2, fosfofructocinasa 2.*

1. **Regulación por niveles de energía en el interior de la célula:** niveles elevados de monofosfato de adenosina (AMP), que indican un estado de «poca energía» en la célula, inhiben la *fructosa 1,6-bisfosfatasa.* En cambio, niveles elevados de ATP y concentraciones bajas de AMP estimulan la gluconeogénesis, una vía que requiere energía.

2. **Regulación por la fructosa 2,6-bisfosfato:** la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* es inhibida por la fructosa 2,6-bisfosfato, un efector alostérico cuya concentración depende del cociente entre insulina y glucagón: cuando el glucagón es elevado, no se fabrica efector y, de este modo, la *fosfatasa* es activa (fig. 10-5). [Nota: las señales que inhiben (energía baja, fructosa 2,6-bisfosfato elevada) o activan (energía elevada, fructosa 2,6-bisfosfato baja) la gluconeogénesis tienen el efecto opuesto en la glucólisis, lo que proporciona un control recíproco de las vías que sintetizan y oxidan la glucosa (v. pág. 100).]

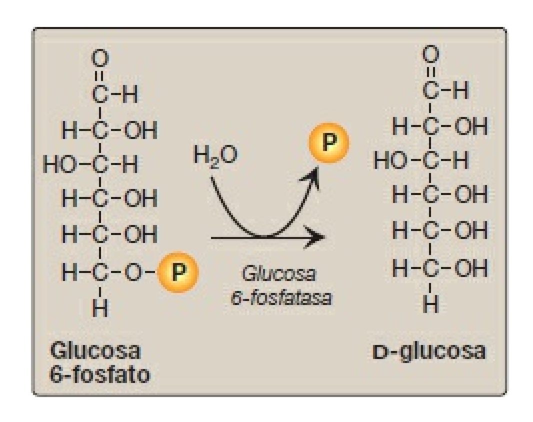


Figura 10-6 La desfosforilación de la glucosa 6-fosfato permite la liberación de glucosa libre desde el hígado y el riñón a la sangre. P, fosfato.

E. Desfosforilación de la glucosa 6-fosfato

La hidrólisis de la glucosa 6-fosfato por la *glucosa 6-fosfatasa* permite sortear la reacción irreversible de la *hexocinasa/glucocinasa* y proporciona una vía energéticamente favorable para la formación de glucosa libre (fig. 10-6). El hígado y el riñón son los únicos órganos que liberan glucosa libre a partir de la glucosa 6-fosfato. Este proceso en realidad necesita un complejo de dos proteínas: la glucosa 6-fosfato translocasa, que transporta glucosa 6-fosfato a través de la membrana del retículo endoplásmico (RE) y la enzima *glucosa 6-fosfatasa* (que se encuentra sólo en células gluconeogénicas), que elimina el fosfato y produce glucosa libre (v. fig. 10-6). [Nota: estas proteínas de la membrana del RE también son necesarias para el paso final de la degradación de glucógeno (v. pág. 131). La enfermedad por depósitos de glucógeno de tipo Ia y lb, causada por anomalías en la *fosfatasa* y la *transferasa,* respectivamente, se caracteriza por hipoglucemia grave en ayunas porque la gluconeogénesis o la glucogenólisis no pueden producir glucosa libre.] Los transportadores de glucosa específicos (GLUT) son responsables de transferir glucosa libre al citosol y después a la sangre. [Nota: la glucosa 6-fosfato translocasa transfiere fosfato inorgánico fuera del RE mientras transfiere glucosa 6-fosfato al interior.]

F. Resumen de las reacciones de glucólisis y gluconeogénesis

De las 11 reacciones necesarias para convertir el piruvato en glucosa libre, 7 están catalizadas por enzimas glucolíticas reversibles (fig. 10-7). Las reacciones irreversibles de la glucólisis, catalizadas por la *hexocinasa/glucocinasa,* la *PFK-1* y la *PK,* se reemplazan por medio de la *glucosa 6-fosfatasa,* la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* y la *piruvato carboxilasa/PEPcarboxicinasa.* En la gluconeogénesis, los equilibrios de las 7 reacciones glucolíticas reversibles están desplazados a favor de la síntesis de glucosa como consecuencia de la formación esencialmente irreversible del PEP, la fructosa 6-fosfato y la glucosa, catalizadas por las enzimas gluconeogénicas. [Nota: la estequiometría de la gluconeogénesis a partir de piruvato acopla la escisión de seis enlaces fosfato de alta energía y la oxidación de 2 NADH con la formación de cada molécula de glucosa (v. fig. 10-7).]

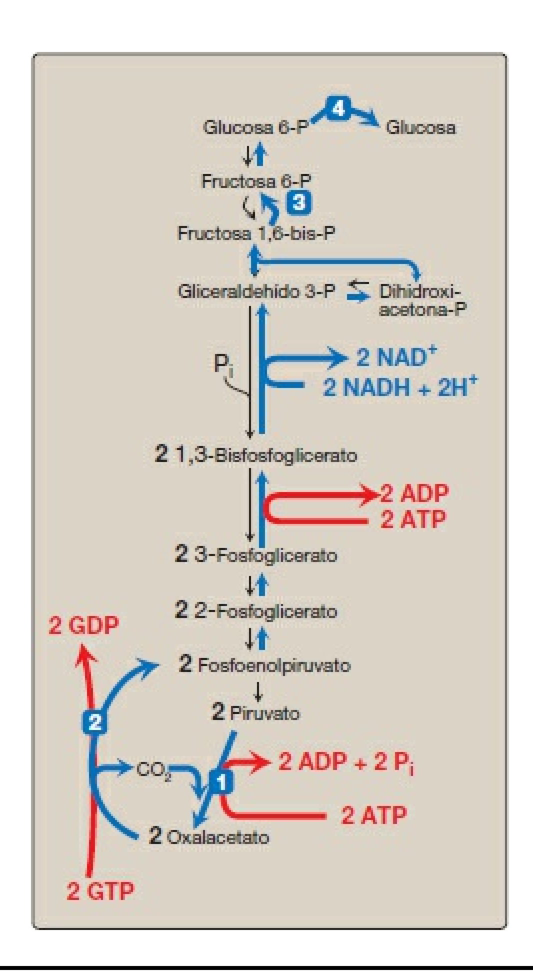


Figura 10-7 Resumen de las reacciones de la glucólisis y la gluconeogénesis que muestra las necesidades energéticas de la gluconeogénesis. Las reacciones numeradas son únicas de la gluconeogénesis. GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

IV. REGULACIÓN DE LA GLUCONEOGÉNESIS

La regulación de la gluconeogénesis en cada momento está determinada principalmente por el nivel de glucagón circulante y por la disponibilidad de sustratos gluconeogénicos. Además, una alteración de la velocidad de síntesis o degradación enzimáticas, o ambas, provocan cambios adaptativos lentos en la actividad enzimática. [Nota: en el capítulo 23 se presenta el control hormonal del sistema glucorregulador.]

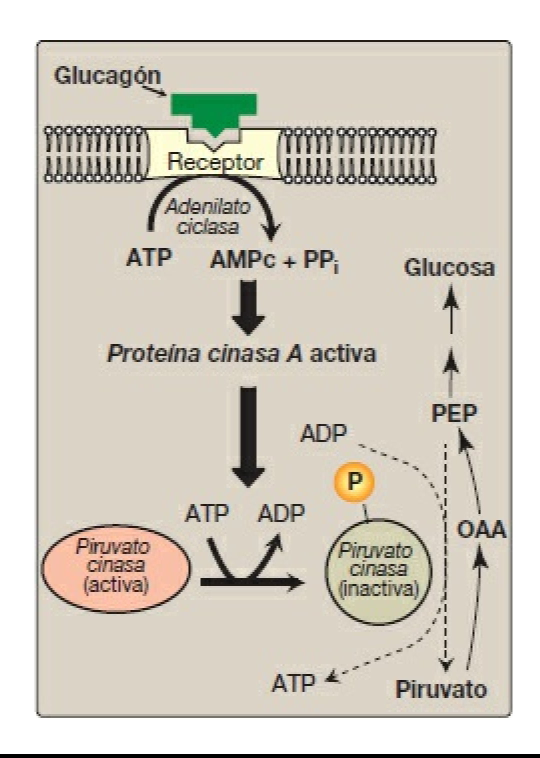


Figura 10-8 La modificación covalente de la *piruvato cinasa* provoca la inactivación de la enzima. [Nota: solamente la isoenzima hepática está sujeta a regulación covalente.] AMPc, AMP cíclico; OAA, oxalacetato; P, fosfato; PEP, fosfoenolpiruvato; PP_i, pirofosfato.

A. Glucagón

Esta hormona peptídica de las células α de los islotes pancreáticos (v. pág. 313) estimula la gluconeogénesis mediante tres mecanismos.

1. **Cambios en los efectores alostéricos:** el glucagón reduce el nivel de fructosa 2,6-bisfosfato, lo que provoca la activación de la *fructosa 1,6- bisfosfatasa* y la inhibición de la *PFK-1,* y favorece así la gluconeogénesis sobre la glucólisis (v. fig. 10-5). [Nota: v. el papel de la fructosa 2,6-bisfosfato en la regulación de la glucólisis en la página 99.]

2. **Modificación covalente de la actividad enzimática:** el glucagón se une a su receptor acoplado a proteína G (v. pág. 95) y, a través de una elevación del nivel de AMP cíclico (AMPc) y de la actividad *proteína cinasa dependiente de AMPc,* estimula la conversión de la *PK* hepática a su forma inactiva (fosforilada). Esto reduce la conversión del PEP en piruvato, que tiene el efecto de desviar el PEP hacia la síntesis de glucosa (fig. 10-8).

3. **Inducción de la síntesis enzimática:** el glucagón aumenta la transcripción del gen de la *PEP-carboxicinasa;* de esta manera aumenta la disponibilidad de esta enzima a medida que los niveles de sus sustratos se incrementan durante el ayuno. [Nota: los glucocorticoides también aumentan la expresión del gen, mientras que la insulina disminuye dicha expresión.]

B. **Disponibilidad de sustratos**

La disponibilidad de precursores gluconeogénicos, en particular de aminoácidos glucogénicos, influye de manera significativa en la velocidad de síntesis de glucosa. Niveles reducidos de insulina favorecen la movilización de aminoácidos desde las proteínas musculares y proporcionan los esqueletos carbonados para la gluconeogénesis. Las coenzimas-cosustratos, ATP y NADH, requeridos para la gluconeogénesis, son proporcionados principalmente por el catabolismo de los ácidos grasos.

C. **Activación alostérica por la acetil-coenzima A**

La activación alostérica de la *piruvato carboxilasa* hepática por la acetil-CoA se produce durante el ayuno. Como consecuencia de una lipólisis aumentada en el tejido adiposo, el hígado se carga de ácidos grasos (v. pág. 330). La velocidad de formación de acetil-CoA por β-oxidación de estos ácidos grasos supera la capacidad del hígado para oxidarlos a CO_2 y H_2O. Como resultado, se acumula acetil-CoA, que activa la *piruvato carboxilasa.* [Nota: la acetil-CoA inhibe el *complejo PDH* (al activar la *PDH cinasa;* v. pág. 111). Por tanto, este único compuesto puede desviar piruvato hacia la gluconeogénesis y fuera del ciclo de los ATC (fig. 10-9).]

D. **Inhibición alostérica por el monofosfato de adenosina**

La enzima *fructosa 1,6-bisfosfatasa* es inhibida por el AMP, un compuesto que activa la *PFK-1.* Esto da como resultado una regulación recíproca de la glucólisis y la gluconeogénesis observada antes con la fructosa 2,6-bisfosfato (v. pág. 121). [Nota: de este modo, el AMP elevado estimula vías que oxidan nutrientes a fin de proporcionar energía a la célula.]

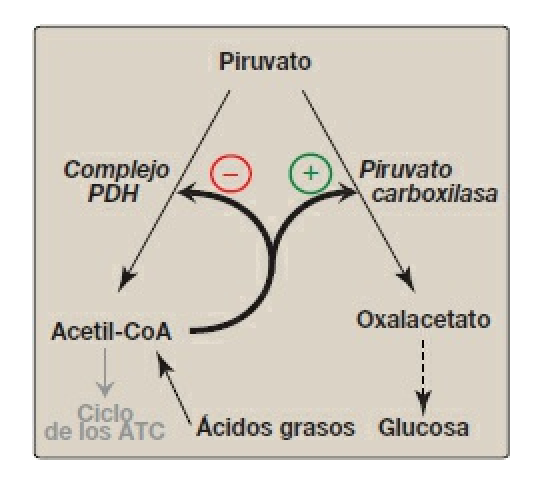


Figura 10-9 La acetil-coenzima A (acetil-CoA) desvía piruvato de la oxidación hacia la gluconeogénesis. ATC, ácidos tricarboxílicos; *PDH, piruvato deshidrogenasa.*

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **precursores gluconeogénicos** son los productos **intermedios de la glucólisis** y del **ciclo de los ácidos tricarboxílicos,** el **glicerol** liberado durante la hidrólisis de los triacilgliceroles en el tejido adiposo, el **lactato** liberado por células que carecen de mitocondrias y por el músculo esquelético en ejercicio, y los α **-cetoácidos** procedentes del metabolismo de aminoácidos glucogénicos (fig. 10-10). Siete de las reacciones de la glucólisis son reversibles y se usan para la gluconeogénesis en el hígado y el riñón. Tres reacciones son **fisiológicamente irreversibles** y deben sortearse. Estas reacciones son catalizadas por las enzimas glucolíticas ***piruvato cinasa, fosfofructocinasa*** y ***hexocinasa.*** El **piruvato** se convierte en oxalacetato y luego en **fosfoenolpiruvato (PEP)** por medio de la ***piruvato carboxilasa*** y la ***PEP-carboxicinasa.*** La *carboxilasa* necesita **biotina** y **ATP** y es activada alostéricamente por la **acetil-coenzima A.** La *PEP-carboxicinasa* necesita **GTP.** La transcripción de su gen aumenta gracias al glucagón y los glucocorticoides, y disminuye por medio de la insulina. La **fructosa 1,6-bisfosfato** es convertida en **fructosa 6-fosfato** por la ***fructosa 1,6-bisfosfatasa.*** Esta enzima es **inhibida** por niveles elevados de **AMP** y **activada** cuando los niveles de **ATP** son elevados. La enzima es **inhibida** también por la **fructosa 2,6-bisfosfato,** el principal activador alostérico de la glucólisis. La **glucosa 6-fosfato** se convierte en **glucosa** por acción de la ***glucosa 6-fosfatasa.*** Esta enzima de la membrana del retículo endoplásmico es necesaria para la etapa final en la gluconeogénesis, así como para la degradación del glucógeno en el hígado y el riñón. Su carencia provoca hipoglucemia intensa en ayunas.

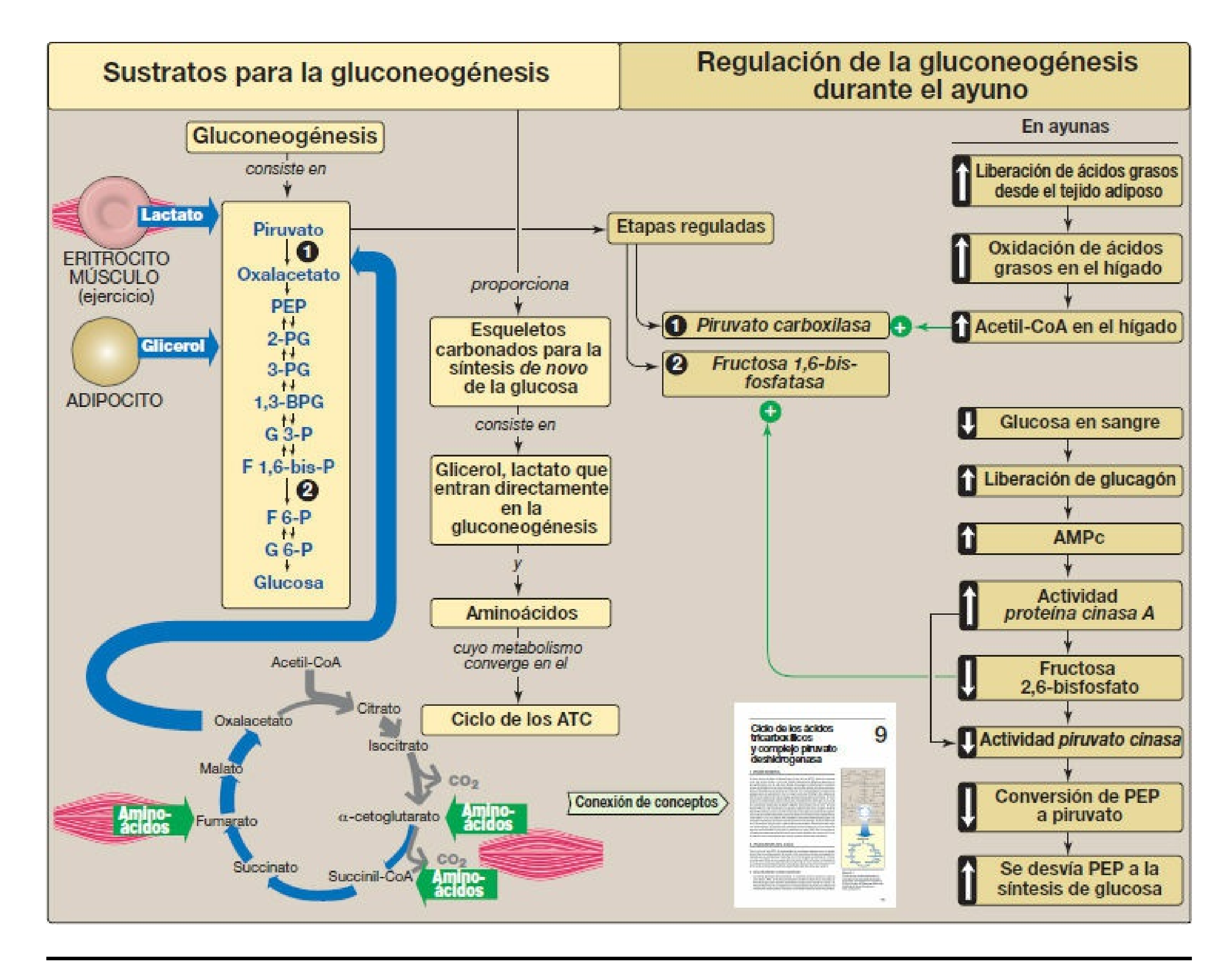


Figura 10-10 Mapa conceptual de la gluconeogénesis. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATC, ácidos tricarboxílicos; BPG, bisfosfoglicerato; CoA, coenzima A; P, fosfato; PEP, fosfoenolpiruvato; PG, fosfoglicerato.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

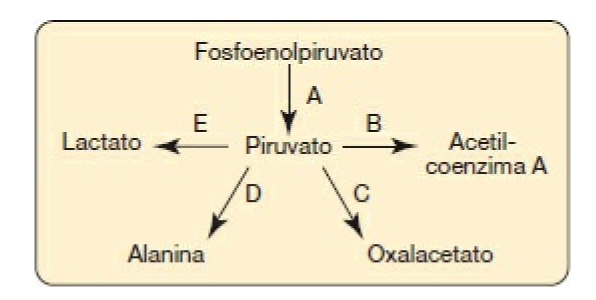
10.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones concernientes a la gluconeogénesis es correcta?

A. Es un proceso que produce energía (exergónico).
B. Es importante para mantener la glucemia durante el ayuno.
C. Es inhibida por un descenso en el cociente entre insulina y glucagón.
D. Tiene lugar en el citosol de las células musculares.
E. Utiliza las estructuras de carbono proporcionadas por la degradación de los ácidos grasos.

Respuesta correcta= B. Durante el ayuno, los depósitos de glucógeno se agotan y la gluconeogénesis mantiene la glucemia. La gluconeogénesis es una vía que

requiere energía (endergónica) (se hidrolizan tanto el ATP como el GTP) y tiene lugar en el hígado, convirtiéndose el riñón en el principal órgano productor de glucosa en el ayuno prolongado. Utiliza tanto enzimas mitocondriales como citosólicas. La gluconeogénesis es estimulada por un descenso en el cociente insulina/glucagón. La degradación de ácidos grasos produce acetil-coenzima A (acetil-CoA), que no puede convertirse en glucosa. Ello se debe a que en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos no hay ganancia neta de carbonos procedentes de la acetil-CoA y la reacción de la piruvato deshidrogenasa es fisiológicamente irreversible. Son las estructuras de carbono de la mayor parte de los aminoácidos las que son gluconeogénicas.

10.2 ¿Qué reacción del diagrama inferior sería inhibida en presencia de grandes cantidades de avidina, una proteína de la clara del huevo que se une a la biotina y la fija?



Respuesta correcta = C. El piruvato es carboxilado a oxalacetato por la piruvato carboxilasa, una enzima que requiere biotina. B (complejo PDH) requiere pirofosfato de tiamina, ácido lipoico, FAD, coenzima A y NAD; D (transaminasa) requiere fosfato de piridoxal; E (lactato deshidrogenasa) requiere NADH.

10.3 ¿Cuál de las siguientes reacciones es única de la gluconeogénesis?

A. 1,3-bisfosfoglicerato → 3-fosfoglicerato

B. Lactato → piruvato

C. Oxalacetato → fosfoenolpiruvato

D. Fosfoenolpiruvato → piruvato

Respuesta correcta = C. Las otras reacciones son comunes en gluconeogénesis y glucólisis.

10.4 Utilice el gráfico inferior para mostrar el efecto del monofosfato de adenosina (AMP) y la fructosa 2,6-bisfosfato sobre las enzimas de la gluconeogénesis y la glucólisis que se citan.

Enzima	Fructosa 2,6-bisfosfato	AMP
Fructosa 1,6-bisfosfatasa		
Fosfofructocinasa-1		

Tanto la fructosa 2,6-bisfosfato como el monofosfato de adenosina regulan por disminución la gluconeogénesis inhibiendo la fructosa 1,6-bisfosfatasa y regulan la glucólisis por aumento activando la fosfofructocinasa-1. Esto produce la regulación recíproca de ambas vías.

10.5 El metabolismo del etanol mediado por la alcohol deshidrogenasa produce disminución del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). ¿Qué efecto causa la alteración del cociente NAD^+/NADH esperado sobre la gluconeogénesis? Explicar.

El incremento de NADH cuando se oxida etanol reducirá la disponibilidad de oxalacetato (OAA) porque la oxidación reversible de malato a OAA por la malato deshidrogenasa del ciclo de los ácidos tricarboxílicos es impulsada en el sentido inverso por la alta disponibilidad de NADH. Además, la reducción reversible de piruvato a lactato por la lactato deshidrogenasa de la glucólisis se impulsa en el sentido directo por acción del NADH. Así, disminuyen dos importantes sustratos de la gluconeogénesis, OAA y piruvato, como resultado del aumento de NADH durante el metabolismo del etanol. Esto dará por resultado un decremento de la gluconeogénesis.

10.6 Puesto que la acetil-coenzima A no puede ser un sustrato para la gluconeogénesis, ¿por qué su producción en la oxidación de ácidos grasos es fundamental para la gluconeogénesis?

La acetil-coenzima A inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa y activa la piruvato carboxilasa, llevando piruvato a la gluconeogénesis y alejándolo de la oxidación.

Metabolismo del glucógeno

11

I. VISIÓN GENERAL

Contar con una fuente constante de glucosa en sangre es una necesidad fundamental para la vida humana. La fuente de energía preferida por el cerebro es la glucosa, que es además la fuente de energía necesaria para las células con pocas o ninguna mitocondria, como los eritrocitos maduros. La glucosa es también esencial como fuente de energía para el músculo en ejercicio, donde es el sustrato para la glucólisis anaerobia. La glucosa sanguínea puede obtenerse de tres fuentes principales: la dieta, la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis. La ingesta alimentaria de glucosa y sus precursores, como el almidón (un polisacárido), los disacáridos y los monosacáridos es esporádica y, según la dieta, no siempre es una fuente fiable de glucosa sanguínea. En cambio, la gluconeogénesis (v. pág. 117) puede proporcionar una síntesis mantenida de glucosa, pero responde con cierta lentitud a un descenso de la glucemia. Por tanto, el organismo ha desarrollado mecanismos para almacenar glucosa en una forma rápidamente movilizable, a saber, el glucógeno. En ausencia de una fuente alimentaria de glucosa, este azúcar se libera rápidamente a partir del glucógeno hepático y renal. De manera similar, el glucógeno muscular se degrada ampliamente en el músculo en ejercicio para proporcionar a ese tejido una importante fuente de energía. Cuando las reservas de glucógeno están agotadas, tejidos específicos sintetizan glucosa *de novo* usando aminoácidos de las proteínas del cuerpo como fuente principal de carbonos para la vía gluconeogénica. En la figura 11-1 se muestran las reacciones de síntesis y degradación del glucógeno como parte de las vías esenciales del metabolismo energético.

II. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL GLUCÓGENO

Los principales depósitos de glucógeno del organismo se encuentran en el músculo esquelético y en el hígado, aunque la mayoría de las demás células almacenan pequeñas cantidades de glucógeno para su propio uso. La función del glucógeno del músculo es servir como reserva de combustible para la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) durante la contracción muscular. La del glucógeno hepático es mantener la concentración de glucosa en sangre, en particular durante las primeras etapas del ayuno (fig. 11-2; v. pág. 329). [Nota: el glucógeno hepático puede mantener la glucemia durante 10-18 h.]

A. Cantidades de glucógeno hepático y muscular

Aproximadamente 400 g de glucógeno constituyen del 1 % al 2 % del peso fresco del músculo en reposo y 100 g de glucógeno constituyen hasta el 10 % del peso fresco del hígado de un adulto bien alimentado. No está claro qué limita la producción de

glucógeno a estos niveles. Sin embargo, en algunas glucogenosis (v. fig. 11-8), la cantidad de glucógeno en el hígado o el músculo puede ser significativamente superior. [Nota: en el cuerpo, la masa muscular es mayor que la masa hepática. Por consiguiente, la mayor parte del glucógeno corporal se encuentra en el músculo.]

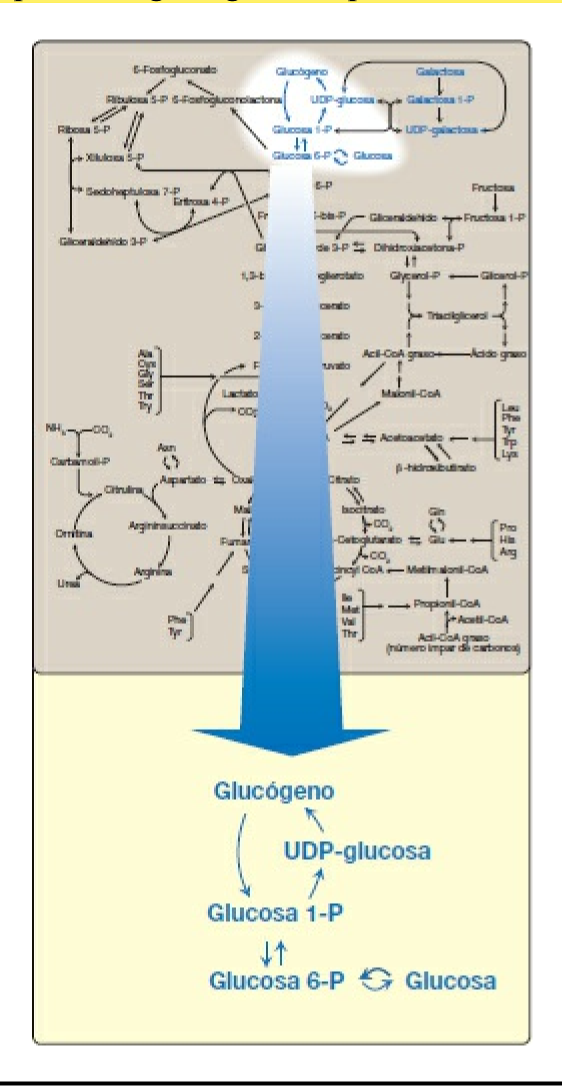


Figura 11-1 Síntesis y degradación de glucógeno como parte de las vías esenciales del metabolismo energético (v. fig. 8-2, pág. 92, para tener una visión más detallada de las reacciones generales del metabolismo). P, fostato; UDP, difosfato de uridina.

B. Estructura del glucógeno

El glucógeno es un polisacárido de cadena ramificada formado exclusivamente a partir de α-D-glucosa. El enlace glucosídico principal es un enlace α (1→4). Después de unos 8 a 10 residuos glucosilo, de promedio, hay una ramificación que contiene un enlace α (1→6) (fig. 11-3). Una sola molécula de glucógeno puede tener un peso molecular de hasta 10^8 Da. Estos polímeros de glucosa existen en gránulos citoplasmáticos discretos que también contienen la mayor parte de las enzimas necesarias para la síntesis y la degradación del glucógeno.

C. Fluctuación de las reservas de glucógeno

Las reservas hepáticas de glucógeno aumentan durante un estado posprandial (v. pág. 323) y se agotan durante el ayuno (v. pág. 329). El glucógeno muscular no se ve afectado por períodos cortos de ayuno (unos pocos días) y sólo disminuye moderadamente en el ayuno prolongado (semanas). El glucógeno muscular se sintetiza para restaurar las reservas musculares una vez han sido agotadas tras un ejercicio extenuante. [Nota: la síntesis y la degradación del glucógeno tienen lugar continuamente. Las diferencias entre las velocidades de estos dos procesos determinan las concentraciones de glucógeno almacenado durante estados fisiológicos específicos.]

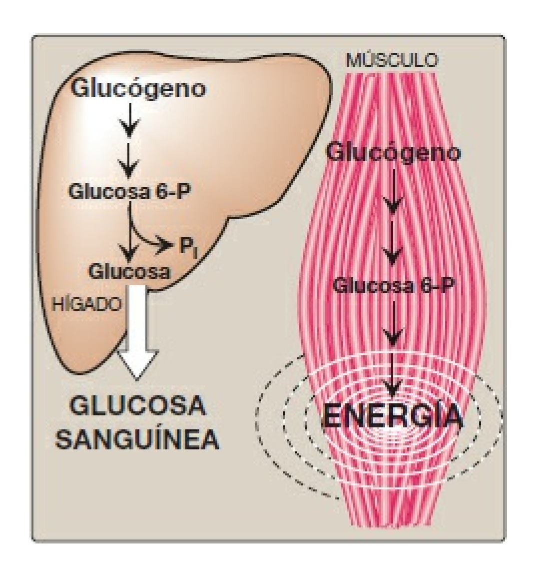


Figura 11-2 Funciones del glucógeno muscular y hepático. P, fosfato; Pi, fosfato inorgánico.

III. SÍNTESIS DE GLUCÓGENO (GLUCOGÉNESIS)

El glucógeno se sintetiza a partir de moléculas de α-D-glucosa. El proceso tiene lugar en el citosol y requiere energía suministrada por el ATP (para la fosforilación de glucosa) y el trifosfato de uridina (UTP).

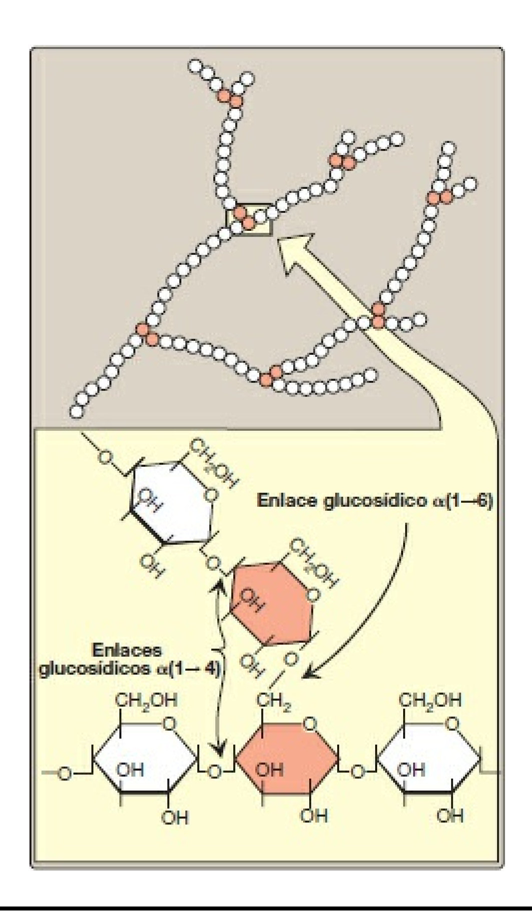


Figura 11-3 Estructura ramificada del glucógeno, con los enlaces glucosídicos α(1→4) y α(1→6).

A. Síntesis de difosfato de uridina-glucosa

La α-D-glucosa unida al difosfato de uridina (UDP) es la fuente de todos los residuos glucosilo que se van añadiendo a la molécula de glucógeno en crecimiento. La UDP-glucosa (fig. 11-4) es sintetizada a partir de la glucosa 1-fosfato y el UTP por acción de la *UDP-glucosa pirofosforilasa* (fig. 11-5). El pirofosfato (PP_i), el segundo producto de la reacción, es hidrolizado en dos fosfatos inorgánicos (P_i) por la *pirofosfatasa.* La hidrólisis es exergónica, lo que garantiza que la reacción de la *UDP-glucosa pirofosforilasa* avance en la dirección de la producción de UDP-glucosa. [Nota: la glucosa 6-fosfato se convierte en glucosa 1-fosfato por acción de la *fosfoglucomutasa*. La glucosa 1,6-bisfosfato es un producto intermedio obligado en esta reacción (fig. 11-6).]

B. Síntesis de un cebador para iniciar la síntesis de glucógeno

La *glucógeno sintasa* establece los enlaces α (1→4) en el glucógeno. Esta enzima no puede iniciar la síntesis en cadena usando glucosa libre como aceptor de una molécula de glucosa de la UDP-glucosa. En lugar de ello, sólo puede alargar las cadenas ya existentes de glucosa y, en consecuencia, requiere un cebador. Un fragmento de glucógeno puede servir como cebador en células cuyas reservas de glucógeno no están totalmente agotadas. En ausencia de un fragmento de glucógeno, una proteína llamada

glucogenina puede actuar como aceptor de residuos de glucosa de la UDP-glucosa (v. fig. 11-5). El grupo hidroxilo de la cadena lateral de una tirosina específica en la proteína actúa como el sitio al que se une la unidad glucosilo inicial. Puesto que la reacción está catalizada por la misma *glucogenina* (autoglucosilación), la *glucogenina* es una enzima. La *glucogenina* cataliza a continuación la transferencia de las siguientes moléculas de glucosa desde la UDP-glucosa, produciendo una cadena glucosídica corta con enlaces α (1→4). Esta cadena corta sirve como cebador y es susceptible de alargarse por acción de la *glucógeno sintasa,* como se describe a continuación. [Nota: la *glucogenina* se encuentra en el centro de un gránulo de glucógeno y permanece asociada a él.]

C. Elongación de las cadenas de glucógeno por acción de la glucógeno sintasa

La elongación de una cadena de glucógeno requiere la transferencia de glucosa desde la UDP-glucosa al extremo no reductor de la cadena en crecimiento, formando un nuevo enlace glucosídico entre el hidroxilo anomérico del carbono 1 de la glucosa activada y el carbono 4 del residuo glucosilo aceptor (v. fig. 11-5). [Nota: el extremo no reductor de una cadena de un hidrato de carbono es aquel en el que el carbono anomérico del azúcar terminal está unido mediante un enlace glucosídico a otro compuesto, que constituye el azúcar terminal no reductor (v. pág. 84).] La enzima responsable de establecer los enlaces α (1→4) en el glucógeno es la *glucógeno sintasa.* [Nota: el UDP liberado cuando se genera un nuevo enlace α (1→4) glucosídico puede fosforilarse a UTP por medio de la *nucleósido difosfato cinasa* (UDP + ATP ⇄ UTP + ADP; v. pág. 296).]

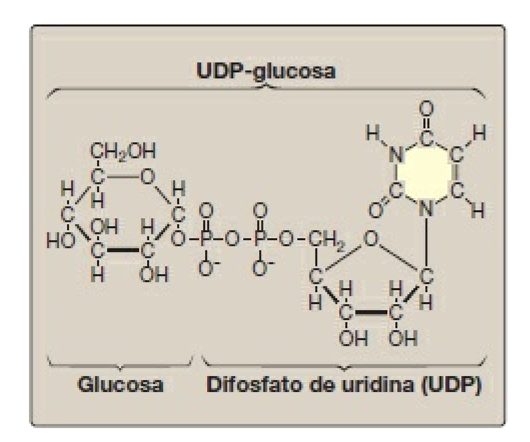


Figura 11-4 Estructura de la UDP-glucosa, un azúcar nucleotídico.

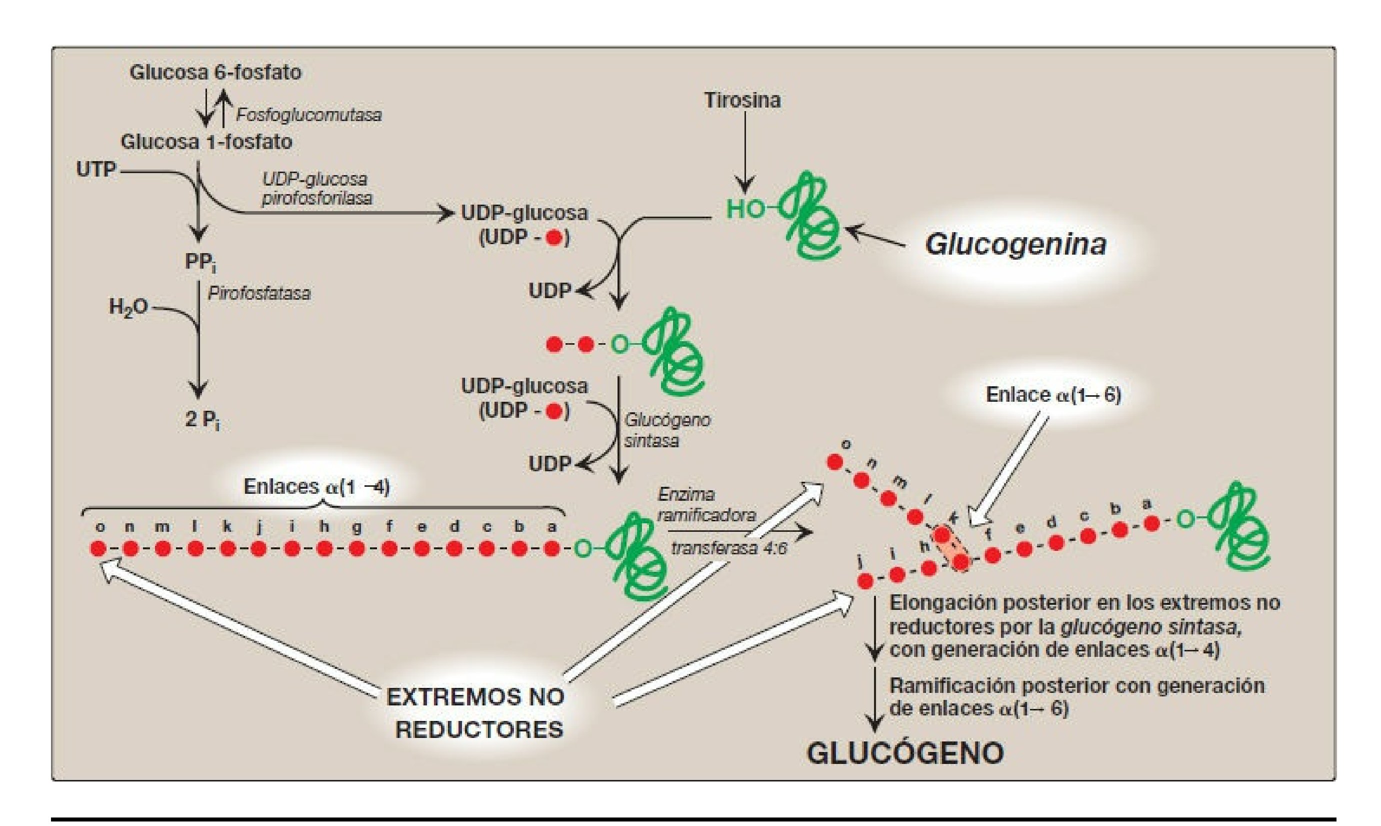


Figura 11-5 Síntesis de glucógeno. P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato; UDP, difosfato de uridina; UTP, trifosfato de uridina.

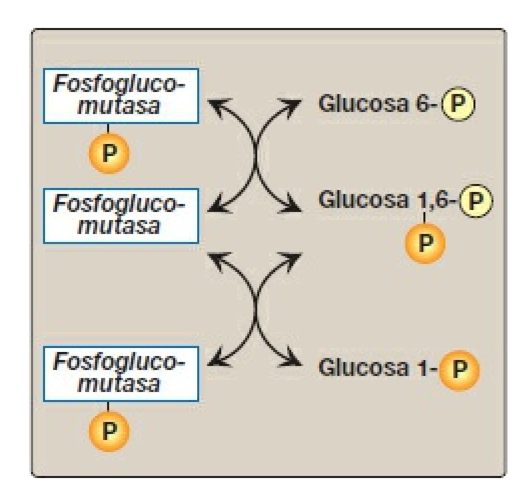


Figura 11-6 Interconversión de la glucosa 6-fosfato y la glucosa 1-fosfato por la *fosfoglucomutasa*. P, fosfato.

D. Formación de las ramificaciones en el glucógeno

Si no actuase otra enzima sintética en la cadena, la estructura resultante sería una cadena (no ramificada) de residuos glucosilo unidos por enlaces α (1→4). Tal compuesto se encuentra en los tejidos vegetales y se denomina amilosa. En cambio, el glucógeno tiene ramificaciones distantes, en promedio 8 residuos glucosilo entre sí, lo que da lugar a una estructura muy ramificada, parecida a un árbol (v. fig. 11-3), que es mucho más soluble que la amilosa no ramificada. Las ramificaciones también

aumentan el número de extremos no reductores a los que pueden añadirse nuevos residuos glucosilo (y también, como se describe a continuación, a partir de los cuales pueden retirarse estos residuos), acelerando así en gran medida la velocidad a la que puede producirse la síntesis del glucógeno y aumentando notablemente el tamaño de la molécula de glucógeno.

1. **Síntesis de las ramificaciones:** las ramificaciones se generan por la acción de la enzima ramificadora *amilo-α (1→ 4)→α (1→ 6)-transglucosidasa*. Esta enzima retira un grupo de 6 a 8 residuos glucosilo del extremo no reductor de la cadena de glucógeno, rompiendo un enlace α (1→4) con otro residuo de la cadena y uniéndola por medio de un enlace α (1→6), de modo que funciona como una *transferasa 4:6*. El nuevo extremo no reductor resultante (v. «j» en fig. 11-5), así como el extremo no reductor antiguo del que se retiraron los 6 a 8 residuos (v. «o» en fig. 11-5), pueden ahora alargarse más por acción de la *glucógeno sintasa.*
2. **Síntesis de más ramificaciones:** una vez finalizada la elongación de estos dos extremos, pueden retirarse sus 6 a 8 residuos glucosilo terminales y usarse para generar más ramificaciones.

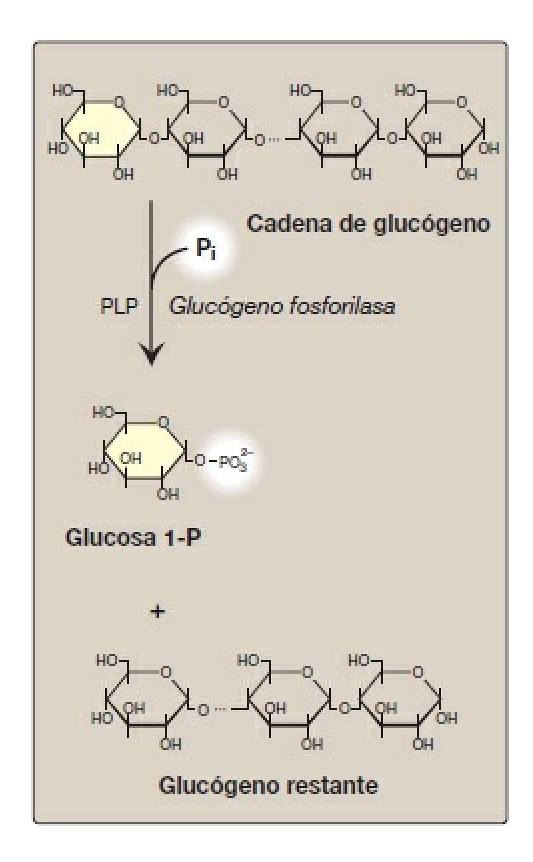


Figura 11-7 Escisión de un enlace glucosídico α(1→4). P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico; PLP, fosfato de piridoxal.

IV. DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO (GLUCOGENÓLISIS)

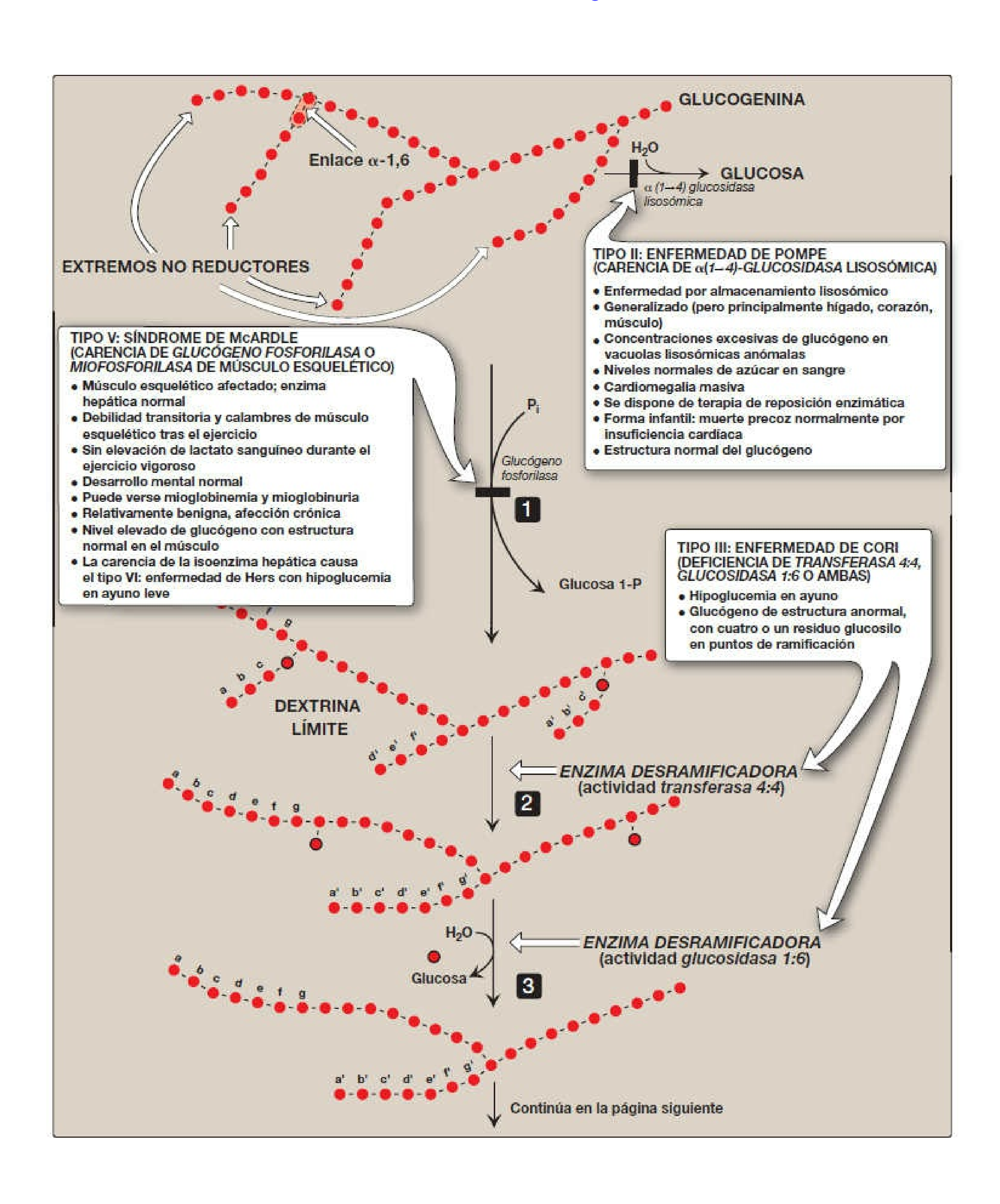
La vía degradativa que moviliza el glucógeno almacenado en el hígado y el músculo esquelético no es la inversa de las reacciones sintéticas, sino que precisa un conjunto distinto de enzimas citosólicas. Cuando se degrada el glucógeno, el producto principal es la glucosa 1-fosfato, que se obtiene al romper los enlaces α (1→4). Además, se libera glucosa libre a partir de cada residuo glucosilo unido por un enlace α (1→6) (punto de ramificación).

A. Acortamiento de las cadenas

La *glucógeno fosforilasa* escinde secuencialmente los enlaces glucosídicos α (1→4) establecidos entre los residuos glucosilo de los extremos no reductores de las cadenas de glucógeno mediante fosforólisis simple (lo que produce glucosa 1-fosfato) y hasta que quedan 4 unidades glucosilo en cada cadena antes de un punto de ramificación (fig. 11-7). [Nota: la *fosforilasa* contiene 1 molécula de fosfato de piridoxal unida covalentemente que es necesaria como coenzima.] La estructura resultante se denomina dextrina límite, y la *fosforilasa* no puede degradarla más (fig. 11-8).

B. Eliminación de las ramificaciones

Las ramificaciones se eliminan gracias a dos tipos de actividad enzimática de una única proteína bifuncional, la enzima desramificadora (v. fig. 11-8). En primer lugar, la *oligo-*α *(1→ 4)→*α *(1→ 4)-glucanotransferasa* retira de la parte externa de la ramificación, 4 residuos glucosilo unidos en una ramificación. A continuación los transfiere al extremo no reductor de otra cadena y, en consecuencia, lo alarga. Por consiguiente, se rompe un enlace α (1→4) y se forma un enlace α (1→4), y la enzima funciona como una *transferasa 4:4*. A continuación, el residuo de glucosa que queda unido en un enlace α (1→6) es retirado hidrolíticamente por la actividad *amilo-*α *(1→ 6)-glucosidasa*, liberándose glucosa libre. La cadena glucosídica está ahora disponible de nuevo para ser degradada por la *glucógeno fosforilasa* hasta que se alcanzan unidades de 4 residuos glucosilo desde la siguiente ramificación.



Continúa en la página siguiente

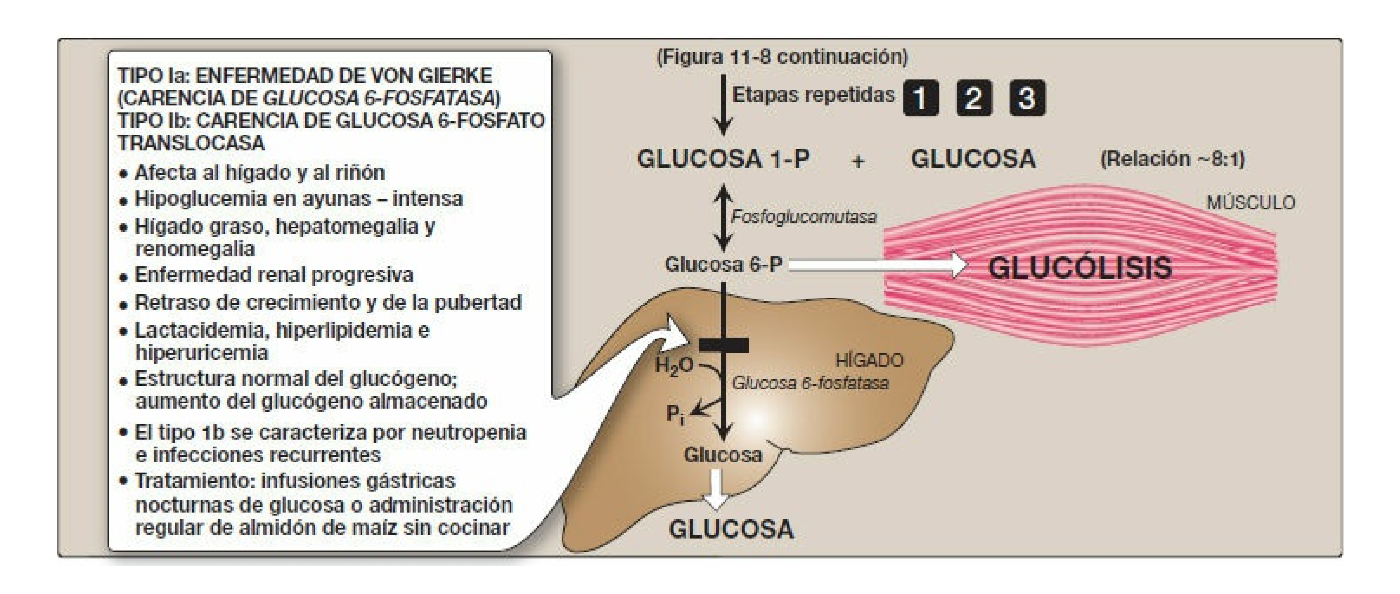


Figura 11-8 Degradación del glucógeno. Se muestran algunas de las glucogenosis. [Nota: una glucogenosis también puede ser causada por defectos en la *enzima ramificadora,* una enzima de síntesis, que provoca el tipo IV: enfermedad de Andersen y causa la muerte en la infancia temprana debido a cirrosis hepática.] *(Continúa en la página siguiente.)* P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico. Degradación del glucógeno. Se muestran algunas glucogenosis.

C. Conversión de la glucosa 1-fosfato en glucosa 6-fosfato

La glucosa 1-fosfato, producida por la *glucógeno fosforilasa,* se convierte en el citosol en glucosa 6-fosfato por medio de la *fosfoglucomutasa* (v. fig. 11-6). En el hígado, la glucosa 6-fosfato es translocada hacia el interior del retículo endoplásmico (RE) por la glucosa 6-fosfato translocasa. Allí es convertida en glucosa por la *glucosa 6-fosfatasa*, la misma enzima utilizada en la última etapa de la gluconeogénesis (v. pág. 121). La glucosa es transportada a continuación desde el RE hacia el citosol. Los hepatocitos liberan glucosa derivada del glucógeno a la sangre para ayudar a mantener los niveles de glucemia hasta que la vía gluconeogénica produzca glucosa de manera activa. [Nota: en el músculo, la glucosa 6-fosfato no puede ser desfosforilada ni enviarse al torrente circulatorio por una carencia de *glucosa 6-fosfatasa*. En cambio, entra en la glucólisis y proporciona energía necesaria para la contracción muscular.]

D. Degradación lisosómica del glucógeno

La enzima lisosómica α *(1→ 4) glucosidasa (maltasa ácida)* degrada continuamente una pequeña cantidad del glucógeno (1 % a 3 %). Se desconoce el propósito de esta vía. Sin embargo, una carencia de esta enzima provoca la acumulación de glucógeno en las vacuolas lisosómicas y da como resultado una grave glucogenosis de tipo II: la enfermedad de Pompe (v. fig. 11-8). [Nota: la glucogenosis de tipo II, enfermedad de Pompe, es la única enfermedad por almacenamiento de glucógeno que es lisosómica.]

> Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno son trastornos genéticos caracterizados por la acumulación de cantidades anómalas de hidratos de

carbono o lípidos debida fundamentalmente a una disminución de la degradación lisosómica.

V. REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y LA DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO

Debido a la importancia de mantener los niveles de glucemia, tanto la síntesis de glucógeno como la degradación del almacenado están muy reguladas. En el hígado, la glucogénesis se acelera durante períodos de saciedad del organismo, mientras que la glucogenólisis se acelera durante períodos de ayuno. En el músculo esquelético, la glucogenólisis se produce durante el ejercicio activo y la glucogénesis comienza en cuanto el músculo está de nuevo en reposo. La regulación de la síntesis y la degradación del glucógeno se lleva a cabo en dos niveles. Primero, la *glucógeno sintasa* y la *glucógeno fosforilasa* están controladas hormonalmente (mediante fosforilación/desfosforilación) para satisfacer las necesidades del organismo en su conjunto. [Nota: la fosforilación de la *glucógeno fosforilasa* es catalizada por la *glucógeno fosforilasa cinasa* (v. pág. 132).] Segundo, estas mismas enzimas se hallan reguladas alostéricamente (por moléculas efectoras) para satisfacer las necesidades de un tejido en particular.

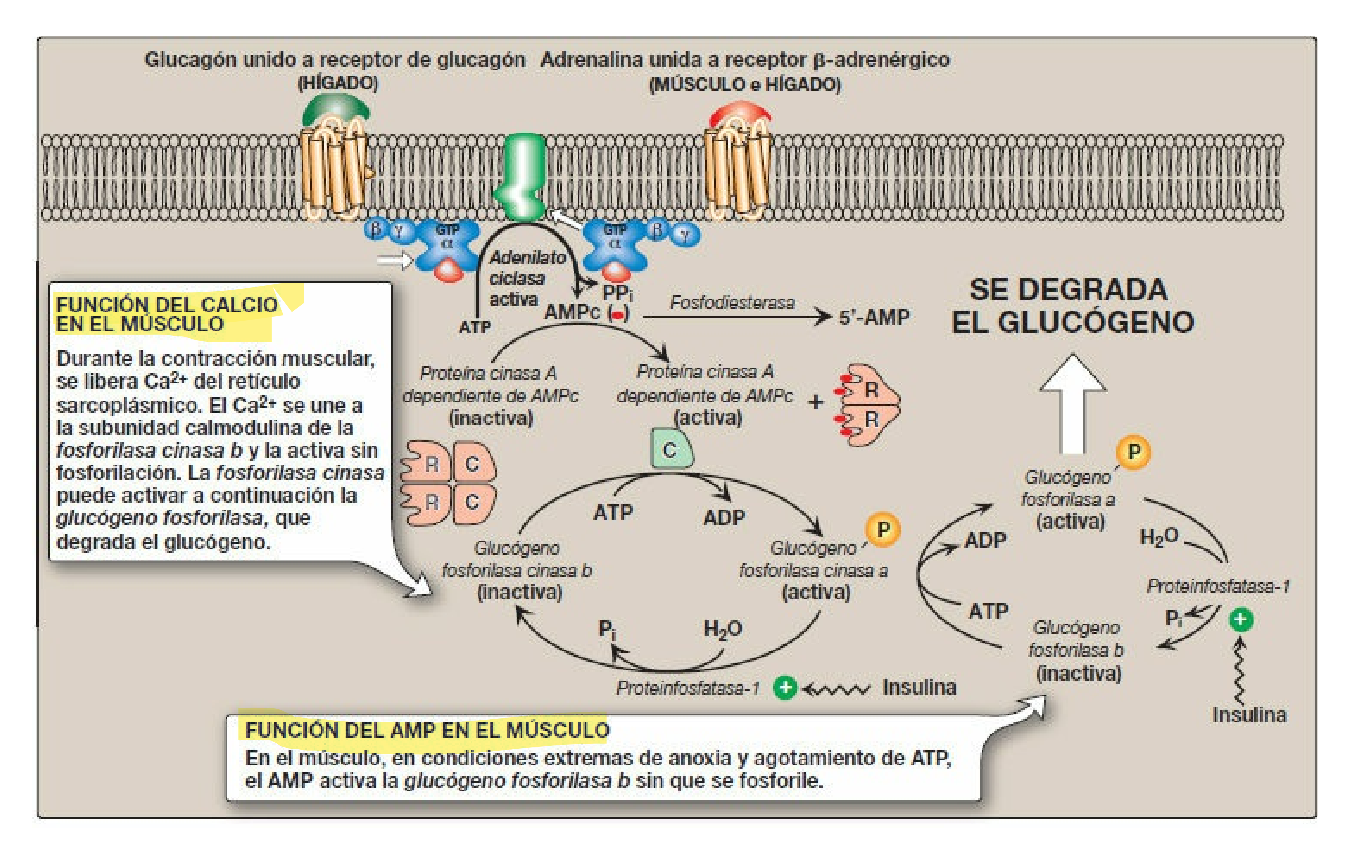


Figura 11-9 Estimulación e inhibición de la degradación del glucógeno. AMP, monofosfato de adenosina; AMPc, AMP cíclico; C, subunidad catalítica; GTP, trifosfato de guanosina; P, fosfato; PP_i, pirofosfato; R, subunidad reguladora.

A. Activación de la degradación del glucógeno

La unión de hormonas como el glucagón o la adrenalina a receptores de la membrana plasmática acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) indica la necesidad de degradación del glucógeno, ya sea para elevar la glucemia o para proporcionar energía al músculo en ejercicio.

1. **Activación de la proteína cinasa A:** la unión del glucagón o la adrenalina a sus GPCR hepatocíticos, o de la adrenalina a GPCR miocítico específico, da por resultado la activación de *adenilato ciclasa* mediada por proteína G. Esta enzima cataliza la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que activa *proteína cinasa A (PKA) dependiente de AMPc,* como se describe en la página 95. La *PKA* es un tetrámero formado por dos subunidades reguladoras (R) y dos subunidades catalíticas (C). El AMPc se une a las subunidades reguladoras y libera subunidades catalíticas individuales activas (v. fig. 11-9). La *PKA* fosforila entonces varias enzimas del metabolismo del glucógeno, lo cual afecta a la actividad de éstas. [Nota: cuando se elimina el AMPc se vuelve a formar el tetrámero inactivo R_2C_2.]

2. **Activación de la fosforilasa cinasa:** la *fosforilasa cinasa* existe en dos formas: una forma inactiva «b» y una forma activa «a». La *PKA* activa fosforila la forma inactiva «b» de la *fosforilasa cinasa* y produce la forma «a», activa (v. fig. 11-9).

3. **Activación de la glucógeno fosforilasa:** la *glucógeno fosforilasa* existe también en dos formas: la forma «b» desfosforilada e inactiva, y la forma «a» fosforilada y activa. La *fosforilasa cinasa* activa es la única enzima que fosforila la *glucógeno fosforilasa b* a su forma activa «a», que a continuación comienza la glucogenólisis (v. fig. 11-9).

4. **Resumen de la regulación de la degradación del glucógeno:** la cascada de reacciones presentadas anteriormente da como resultado la glucogenólisis. La gran cantidad de etapas secuenciales sirve para amplificar el efecto de la señal hormonal (es decir, unas pocas moléculas de hormona unidas a sus receptores provocan la activación de una serie de moléculas de *PKA,* cada una de las cuales puede activar muchas moléculas de *fosforilasa cinasa*). Esto causa la producción de muchas moléculas de *glucógeno fosforilasa a* activas que pueden degradar el glucógeno.

5. **Mantenimiento del estado fosforilado:** los grupos fosfato añadidos a la *fosforilasa cinasa* y a la *fosforilasa* para responder al AMPc se mantienen porque la enzima que elimina hidrolíticamente el fosfato, la *proteinfosfatasa-1 (PP1)*, es inactivada por proteínas inhibidoras que también son fosforiladas y se activan en respuesta al AMPc (v. fig. 11-9). [Nota: la *PP1* es activada por una cascada de señales iniciada por la insulina (v. pág. 311). La insulina también activa la *fosfodiesterasa* que degrada el AMPc y, de este modo, la insulina se opone a los efectos del glucagón y la adrenalina.]

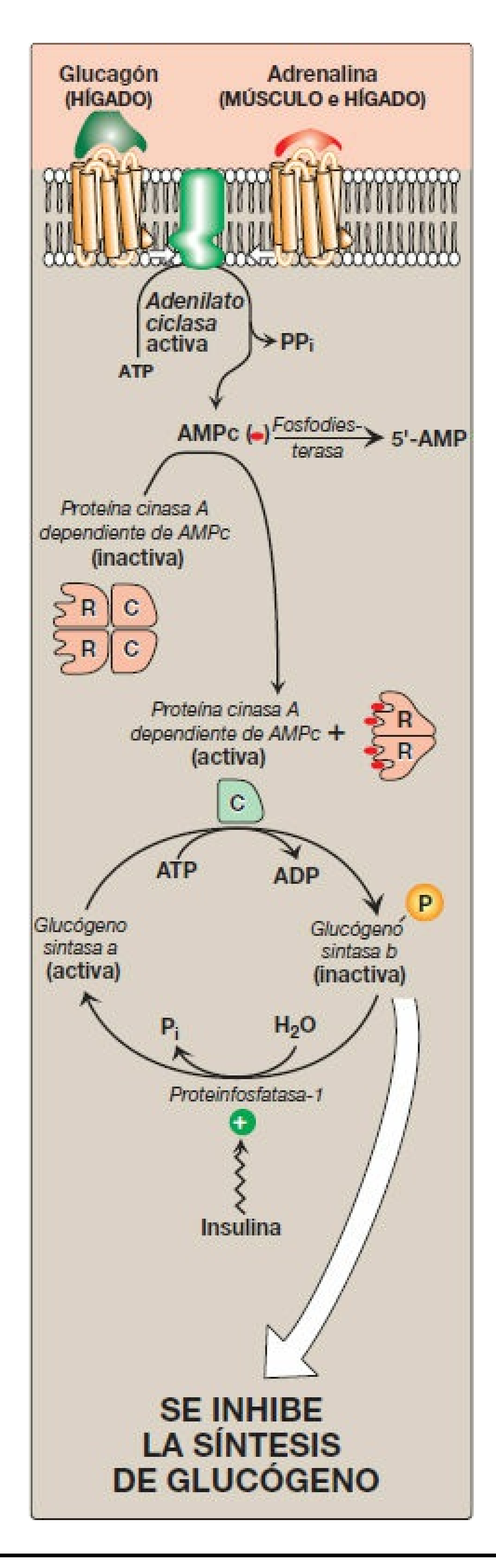


Figura 11-10 Regulación hormonal de la síntesis del glucógeno. [Nota: al contrario de lo que ocurre con la *glucógeno fosforilasa,* la *glucógeno sintasa* se inactiva cuando está fosforilada.] AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; C, subunidad catalítica; P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico; R, subunidad reguladora.

B. Inhibición de la síntesis del glucógeno

La enzima regulada en la glucogénesis es la *glucógeno sintasa*. Existe también en dos formas, la forma «a» activa y la forma «b» inactiva. Sin embargo, a diferencia de la *fosforilasa cinasa* y la *fosforilasa,* la forma activa de la *glucógeno sintasa* está desfosforilada, mientras que la forma inactiva está fosforilada (fig. 11-10). La *glucógeno sintasa a* se convierte en la forma «b» por fosforilación en varios sitios de la enzima, y su nivel de inactivación es proporcional a su grado de fosforilación. La fosforilación es catalizada por diversas *proteína cinasas* reguladas por el AMPc u otros mecanismos de señalización (v. el apartado C, más adelante). La *glucógeno sintasa b* puede convertirse de nuevo en la forma «a» por acción de la *PP1.* En la figura 11-11 se resume la regulación covalente del metabolismo del glucógeno.

C. Regulación alostérica de la síntesis y la degradación del glucógeno

Además de algunas señales hormonales, la *glucógeno sintasa* y la *glucógeno fosforilasa* responden a los niveles de metabolitos y a las necesidades de energía de la célula. Se estimula la glucogénesis cuando la disponibilidad de sustrato y los niveles de energía son altos, mientras que la glucogenólisis aumenta cuando la glucosa y los niveles de energía son bajos. Esta regulación alostérica permite una rápida respuesta a las necesidades de una célula, y puede superar los efectos de la regulación covalente mediada por hormonas.

1. **Regulación de la síntesis y la degradación del glucógeno en el estado posprandial:** en estado posprandial, la glucosa 6-fosfato activa alostéricamente en hígado y músculo la *glucógeno sintasa b* que se encuentra en concentraciones elevadas (fig. 11-12). Por el contrario, la glucosa 6-fosfato y el ATP (una señal de alta energía en la célula) inhiben alostéricamente la *glucógeno fosforilasa a.* [Nota: en el hígado, pero no en el músculo, la glucosa no fosforilada es un inhibidor alostérico de la *glucógeno fosforilasa a,* lo cual la hace un mejor sustrato para la *PP1.*]

2. **Activación de la degradación del glucógeno por el calcio:** se libera Ca^{2+} en el citoplasma muscular en respuesta a estimulación neural, y en el hígado en respuesta a la unión de adrenalina a receptores adrenérgicos α_1. El Ca^{2+} se une a la calmodulina (CaM), el miembro más ampliamente distribuido de una familia de pequeñas proteínas fijadoras de calcio. La unión de 4 moléculas de Ca^{2+} a la CaM provoca un cambio de conformación tal que el complejo Ca^{2+}-CaM se une a moléculas proteicas, a menudo enzimas, y las activa; estas moléculas están inactivas en ausencia de este complejo (fig. 11-13). Así, la CaM actúa como una subunidad esencial de muchas proteínas complejas. Una de estas proteínas es la tetramérica *fosforilasa cinasa,* cuya forma *b* es activada por la unión de Ca^{2+} a su subunidad δ (CaM) sin necesidad de que la *cinasa* sea fosforilada por la *PKA.* [Nota: la adrenalina unida a receptores adrenérgicos β señaliza a través de un aumento de

AMPc, no de Ca^{2+} (v. pág. 131).]

a. **Activación por calcio de la fosforilasa cinasa muscular:** durante la contracción muscular hay una necesidad rápida y urgente de ATP. Esta energía es suministrada por la degradación de glucógeno muscular a glucosa, la cual entonces puede someterse a glucólisis. Impulsos nerviosos causan la despolarización de la membrana, lo que promueve la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico hacia el sarcoplasma de los miocitos. El Ca^{2+} se une a la CaM, y el complejo activa la *fosforilasa cinasa b* muscular (v. fig. 11-9).

b. **Activación por calcio de la fosforilasa cinasa hepática:** en situaciones de estrés fisiológico, se libera adrenalina desde la médula suprarrenal y señaliza la necesidad de glucosa sanguínea. Esta glucosa proviene inicialmente de la glucogenólisis hepática. La unión de adrenalina a los GPCR α-adrenérgicos de los hepatocitos activa una cascada dependiente de fosfolípidos (v. pág. 205) que provoca el movimiento de Ca^{2+} desde el RE al citoplasma. Se forma un complejo Ca^{2+}-CaM que activa la *fosforilasa cinasa b* hepática. [Nota: el Ca^{2+} liberado también ayuda a activar la *proteína cinasa C,* capaz de fosforilar (y de este modo desactivar) la *glucógeno sintasa a*.]

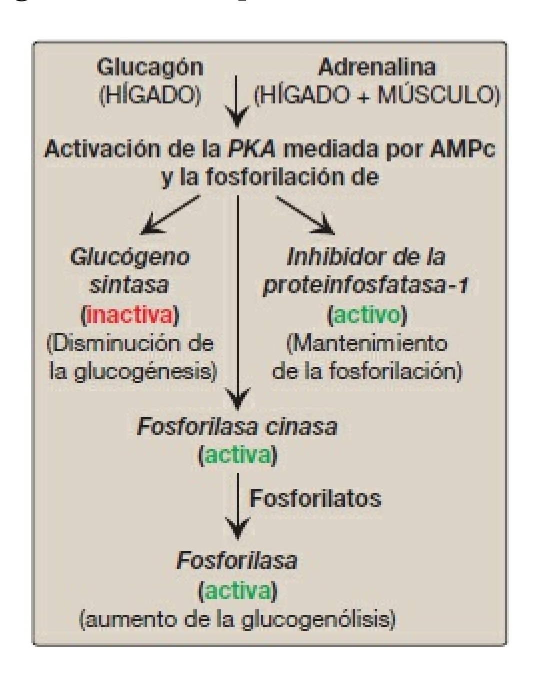


Figura 11-11 Resumen de la regulación covalente hormonal del metabolismo del glucógeno. AMPc, AMP cíclico; *PKA, proteína cinasa A*.

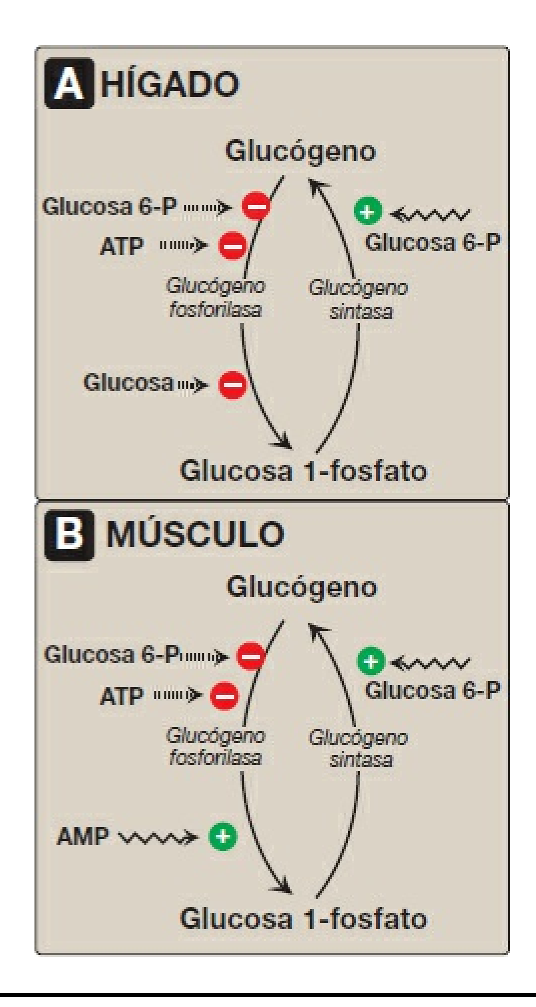


Figura 11-12 Regulación alostérica de la síntesis y la degradación del glucógeno. **A.** Hígado. **B.** Músculo. P, fosfato.

3. **Activación de la degradación del glucógeno muscular:** la *glucógeno fosforilasa* muscular está activa en presencia de las elevadas concentraciones de AMP que se dan en condiciones extremas de anoxia y de agotamiento de ATP. El AMP se une a la *glucógeno fosforilasa b* y la activa sin fosforilación (v. fig. 11-9). [Nota: recordar que el AMP también activa la *fosfofructocinasa-1* de la glucólisis (v. pág. 99), lo que permite la oxidación de glucosa procedente de la glucogenólisis.]

VI. GLUCOGENOSIS

Las glucogenosis constituyen un grupo de enfermedades genéticas causadas por defectos en enzimas necesarias para la degradación (o más raramente) síntesis del glucógeno. Dan lugar a la formación de glucógeno con una estructura anómala o a la acumulación de cantidades excesivas de glucógeno normal en tejidos específicos como resultado de un deterioro de su proceso degradativo. Puede tratarse de una carencia de una enzima concreta en un único tejido, como el hígado (lo que causa hipoglucemia), o el músculo (causando debilidad muscular), o una carencia más generalizada que afecte a diversos tejidos. La gravedad de las glucogenosis varía de mortal en la primera infancia a

trastornos leves que no son potencialmente mortales. En la figura 11-8 se ilustran algunas de las glucogenosis más prevalentes. [Nota: sólo una enfermedad de los depósitos de glucógeno es lisosómica porque el metabolismo del glucógeno tiene lugar principalmente en el citosol.]

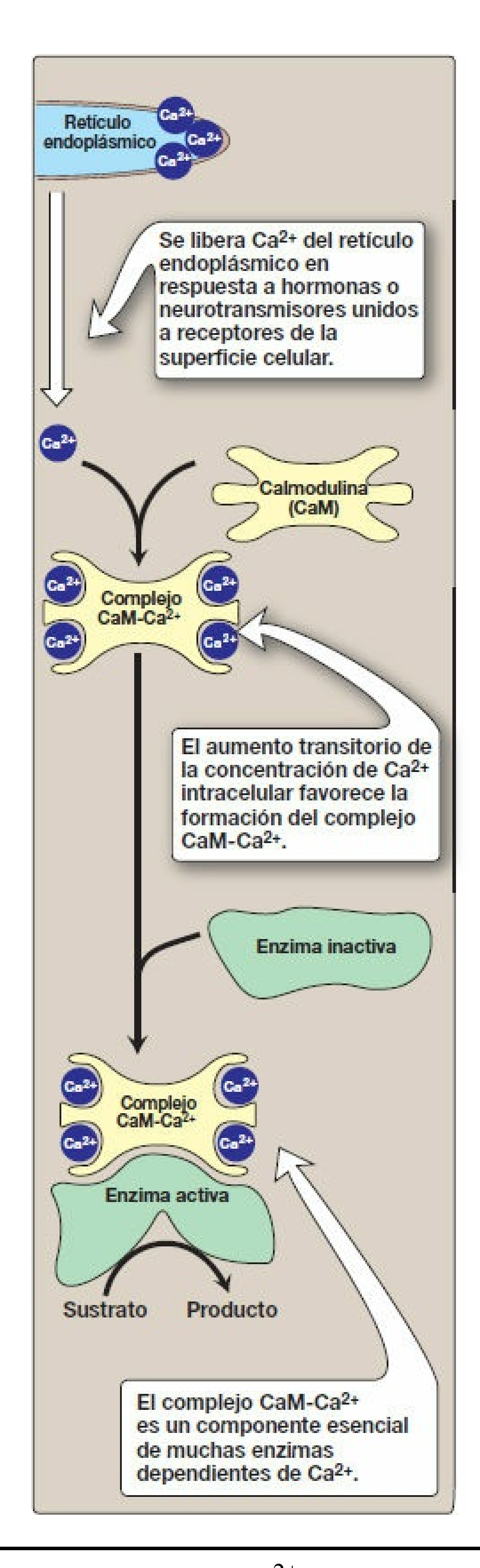


Figura 11-13 La calmodulina media muchos efectos del Ca^{2+} intracelular.

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **principales depósitos** de glucógeno en el organismo se encuentran en el **músculo esquelético,** donde actúan como **reserva de combustible** para la síntesis de ATP durante **la contracción muscular,** y en el **hígado,** donde se les utiliza para **mantener** la concentración de **glucosa en sangre,** en particular durante las **primeras etapas del ayuno.** El glucógeno es un polímero **muy ramificado** de α-**D-glucosa.** El principal enlace glucosídico es un **enlace** α**(1→4).** Después de aproximadamente 8 a 10 residuos glucosilo se presenta una **ramificación** que contiene un **enlace** α **(1→6).** El **difosfato de uridina (UDP)-glucosa,** la **unidad estructural** del glucógeno, se sintetiza a partir de **glucosa 1-fosfato** y **UTP** por acción de la ***UDP-glucosa pirofosforilasa*** (fig. 11-14). La ***glucógeno sintasa*** (que requiere de un iniciador) transfiere glucosa de la UDP-glucosa a los extremos no reductores de cadenas de glucógeno y genera **enlaces** α**(1→4).** El iniciador se produce a partir de *glucogenina.* Las **ramificaciones** se forman gracias a la ***amilo-α(1→4)→α(1→6)-transglucosidasa,*** (nombre común ***glucosil 4:6 transferasa***) que transfiere un grupo de 6 a 8 residuos glucosilo desde el extremo no reductor de la cadena de glucógeno (**rompiendo** un **enlace** α**(1→4)**) y la une a otro residuo de la cadena por medio de un **enlace** α**(1→6).** La ***glucógeno fosforilasa*** (que requiere fosfato de piridoxal) escinde los **enlaces** α**(1→4)** entre residuos glucosilo de los **extremos no reductores** de las cadenas de glucógeno y produce **glucosa 1-fosfato.** Esta degradación secuencial continúa hasta que quedan 4 unidades glucosilo en cada cadena antes de cada punto de ramificación. La estructura resultante se denomina **dextrina límite,** que es degradada por la enzima desramificadora bifuncional. La enzima ***oligo-α(1→4)→α(1→4)-glucanotransferasa*** (nombre común, ***glucosil 4:4 transferasa***) retira los 3 residuos glucosilo externos de los 4 de una ramificación y los transfiere al extremo no reductor de otra cadena, donde pueden convertirse en glucosa 1-fosfato gracias a la *glucógeno fosforilasa.* El único residuo de glucosa que queda unido en un **enlace** α**(1→6)** es eliminado hidrolíticamente por la actividad ***amilo (1→6)-glucosidasa*** de la *enzima desramificadora,* y se libera **glucosa libre.** La ***fosfoglucomutasa*** convierte la **glucosa 1-fosfato** en **glucosa 6-fosfato.** En el **músculo,** la glucosa 6-fosfato entra en la glucólisis. En el **hígado,** la ***glucosa 6-fosfatasa*** elimina el fosfato y libera **glucosa libre** que puede usarse para mantener los niveles de glucemia al comienzo de un ayuno. Una **carencia** de ***fosfatasa*** causa la **glucogenosis de tipo 1a (enfermedad de Von Gierke).** El resultado de esta enfermedad es la incapacidad del hígado para proporcionar glucosa libre al organismo durante el ayuno. Afecta a la degradación del glucógeno y a la gluconeogénesis. La síntesis y la degradación del glucógeno están reguladas recíprocamente para cubrir las necesidades del cuerpo en su conjunto por las mismas señales hormonales (a saber, un nivel **elevado de insulina** provoca un **aumento de la glucogénesis** y una **disminución de la glucogenólisis,** mientras

que un nivel **elevado** de **glucagón,** o de **adrenalina,** causa un **aumento de la glucogenólisis** y una **disminución de la glucogénesis).** Las enzimas clave son fosforiladas por una familia de ***proteína cinasas,*** algunas de ellas **dependientes de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)** (un compuesto que aumenta por acción del glucagón y la adrenalina). Los grupos fosfato son eliminados por acción de la *proteinfosfatasa-1* (activa cuando su inhibidor es inactivo en respuesta a la concentración elevada de insulina). La ***glucógeno sintasa, fosforilasa cinasa*** y ***fosforilasas*** están también **reguladas alostéricamente** para satisfacer las necesidades de los tejidos. En el estado posprandial, la ***glucógeno sintasa*** es **activada** por la **glucosa 6-fosfato,** pero la ***glucógeno fosforilasa*** es inhibida por la **glucosa 6-fosfato** y por el **ATP.** En el hígado, la glucosa también actúa como un inhibidor alostérico de la *glucógeno fosforilasa.* El $\mathbf{Ca^{2+}}$**,** que se libera del retículo endoplásmico en el músculo durante el ejercicio y en el hígado en respuesta a la adrenalina **activa** la ***fosforilasa cinasa*** al unirse a la subunidad **calmodulina** de la enzima. Esto permite que la enzima active la ***glucógeno fosforilasa,*** causando así la degradación del glucógeno. El **AMP** activa la *glucógeno fosforilasa* en el músculo.

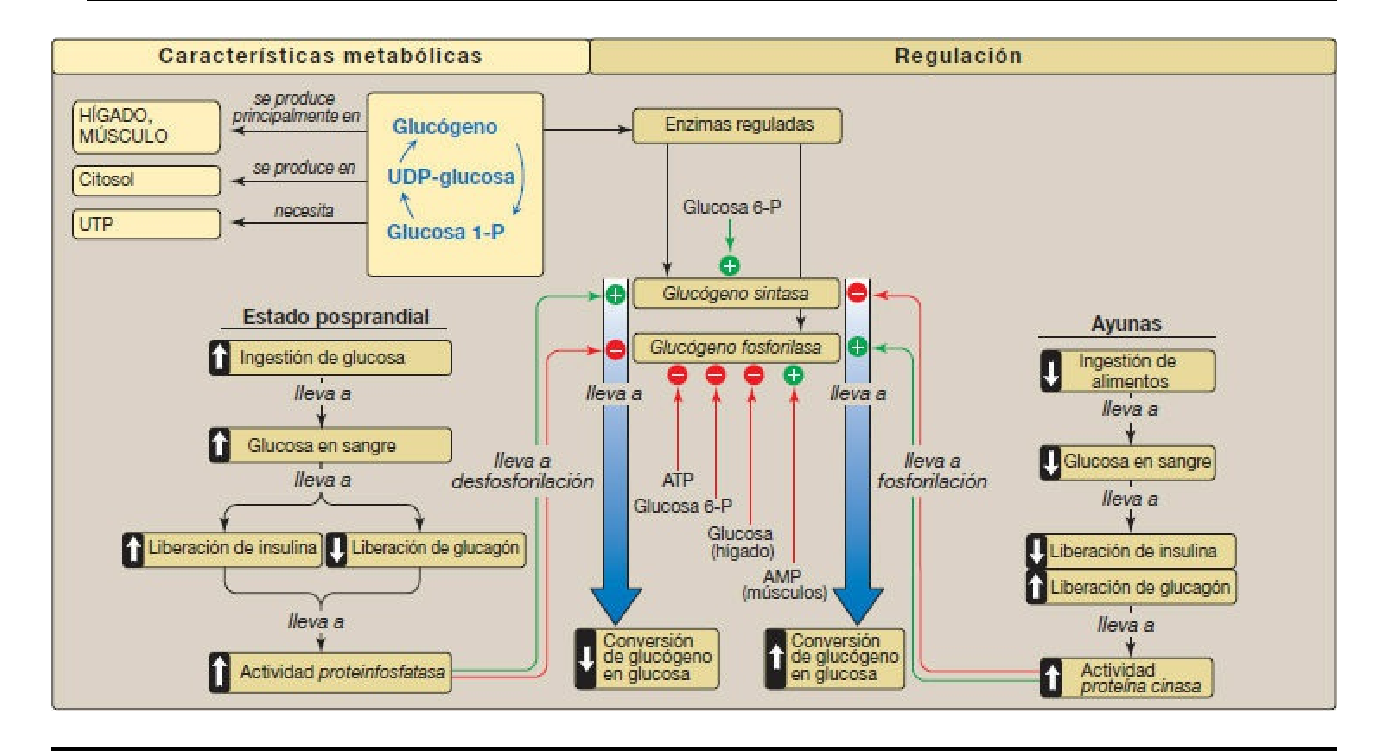


Figura 11-14 Mapa conceptual del metabolismo del glucógeno en el hígado. [Nota: la *glucógeno fosforilasa* es fosforilada por la *fosforilasa cinasa,* cuya forma «b» puede ser activada por calcio.] P, fosfato; UDP, difosfato de uridina; UTP, trifosfato de uridina.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

Para las preguntas 11.1-11.4, haga corresponder la enzima deficiente con la sintomatología clínica de algunas enfermedades de los depósitos de glucógeno (EDG).

Elección	EDG	Enzima deficiente
A	Tipo Ia	Glucosa 6-fosfatasa
B	Tipo II	Maltasa ácida
C	Tipo III	Transferasa 4:4
D	Tipo IV	Transferasa 4:6
E	Tipo V	Miofosforilasa
F	Tipo VI	Fosforilasa hepática

11.1 Intolerancia al ejercicio, sin aumento del lactato sanguíneo durante el ejercicio.

11.2 Cirrosis progresiva mortal y glucógeno con cadenas laterales más largas de lo normal.

11.3 Acumulación generalizada de glucógeno, hipotonía grave y muerte por insuficiencia cardíaca.

11.4 Hipoglucemia en ayuno grave, lactacidemia, hiperuricemia e hiperlipidemia.

Respuesta correcta = E. La carencia de miofosforilasa impide la degradación de glucógeno en el músculo, privando a éste de la glucosa derivada del glucógeno, lo que produce una disminución de la glucólisis y de su producto anaerobio, el lactato.

Respuesta correcta = D. La carencia de transferasa 4:6 (enzima ramificadora), una alteración en la síntesis de glucógeno, provoca la formación de glucógeno con menos ramificaciones y con menor solubilidad.

Respuesta correcta = B. La carencia de maltasa ácida [α (1→4)-glucosidasa] impide la degradación de cualquier glucógeno que transporten los lisosomas. Diversos tejidos se ven afectados, siendo la patología más grave la afección cardíaca.

Respuesta correcta = A. La carencia de glucosa 6-fosfatasa impide al hígado liberar glucosa libre al torrente circulatorio, lo que causa hipoglucemia en ayuno grave, lactacidemia, hiperuricemia e hiperlipidemia.

11.5 ¿Cuál de los siguientes efectos tienen la adrenalina y el glucagón sobre el metabolismo hepático del glucógeno?

A. Tanto la glucógeno fosforilasa como la glucógeno sintasa son activadas por fosforilación, pero a velocidades considerablemente distintas.

B. La glucógeno fosforilasa es inactivada por el aumento resultante de calcio, mientras que la glucógeno sintasa es activada.

C. La glucógeno fosforilasa es fosforilada y activa, mientras que la glucógeno sintasa es fosforilada e inactiva.
D. La síntesis neta del glucógeno aumenta.

Respuesta correcta = C. Tanto la adrenalina como el glucagón causan un aumento de la degradación de glucógeno y una menor síntesis hepática por medio de la modificación covalente (fosforilación) de enzimas clave del metabolismo del glucógeno. La glucógeno fosforilasa es fosforilada y activa (forma «a»), mientras que la glucógeno sintasa es fosforilada e inactiva (forma b). El glucagón no provoca ningún aumento del calcio.

11.6 Al contraer el músculo esquelético se producirá una elevación repentina de la concentración de calcio sarcoplásmico en:
A. Activación de proteína cinasa A dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
B. Conversión de AMPc a AMP por la fosfodiesterasa.
C. Activación directa de la glucógeno sintasa b.
D. Activación directa de la fosforilasa cinasa b.
E. Inactivación de la fosforilasa cinasa a por acción de la proteinfosfatasa-1.

Respuesta correcta = D. El Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplásmico durante el ejercicio se une a la subunidad calmodulina de la fosforilasa cinasa, activando alostéricamente la forma «b» de esta enzima. Las otras elecciones no son causadas por una elevación del calcio citosólico.

11.7 Explicar por qué la hipoglucemia observada en la enfermedad de los depósitos de glucógeno (carencia de glucosa 6-fosfatasa) de tipo Ia es grave, mientras que la observada de tipo VI (carencia de fosforilasa hepática) es leve.

Con la de tipo Ia, el hígado no puede generar glucosa libre a partir de la glucogenólisis ni a partir de la gluconeogénesis porque ambos procesos producen glucosa 6-fosfato. Con la de tipo VI, el hígado sigue siendo capaz de producir glucosa libre a partir de la gluconeogénesis, aunque la glucogenólisis está inhibida.

Metabolismo de monosacáridos y disacáridos

12

I. VISIÓN GENERAL

La glucosa es el monosacárido más común de los consumidos por los seres humanos, y su metabolismo se ha comentado ya ampliamente. Sin embargo, otros dos monosacáridos, la fructosa y la galactosa, se presentan en cantidades significativas en la dieta (principalmente en disacáridos) y contribuyen de manera importante al metabolismo energético. Además, la galactosa es un componente importante de los hidratos de carbono estructurales. En la figura 12-1 se muestra el metabolismo de la fructosa y de la galactosa como parte de las vías esenciales del metabolismo energético.

II. METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La fructosa proporciona aproximadamente el 10 % de las calorías de que se compone la dieta occidental (aproximadamente 55 g/día). La fuente principal de fructosa es el disacárido sacarosa, que, cuando se escinde en el intestino, libera cantidades equimolares de fructosa y de glucosa. La fructosa se encuentra también como monosacárido libre en muchas frutas, en la miel y en el jarabe de maíz rico en fructosa (por lo común 55 % de fructosa/45 % de glucosa), que se utiliza para endulzar refrescos y muchos alimentos. El transporte de fructosa a las células no es dependiente de insulina (a diferencia de la glucosa en ciertos tejidos; v. pág. 97), y, a diferencia de la glucosa, la fructosa no promueve la secreción de insulina.

A. Fosforilación de la fructosa

Para que la fructosa entre en las vías del metabolismo intermediario, debe ser fosforilada primero (fig. 12-2), lo que puede lograrse por acción de la *hexocinasa* o la *fructocinasa*. La *hexocinasa* fosforila la glucosa en la mayoría de las células del organismo (v. pág. 98), y otras hexosas pueden servir como sustratos para esta enzima. Sin embargo, tiene una afinidad baja (es decir, una constante de Michaelis [K_m] alta; v. pág. 59) por la fructosa. Por consiguiente, a menos que la concentración intracelular de fructosa llegue a ser inusualmente elevada, la presencia normal de concentraciones saturantes de glucosa supone que la *hexocinasa* fosforila poca fructosa. La *fructocinasa* proporciona el mecanismo principal para la fosforilación de la fructosa (v. fig. 12-2). La enzima tiene una K_m baja para la fructosa y una $V_{máx}$ (o velocidad máxima; v. pág. 59) elevada. Se encuentra en el hígado (que procesa la mayor parte de la fructosa de la dieta), en el riñón y en la mucosa del intestino

delgado, y convierte la fructosa en fructosa 1-fosfato, utilizando trifosfato de adenosina (ATP) como dador de fosfato. [Nota: estos tres tejidos contienen también *aldolasa B,* que se comenta en la sección B.

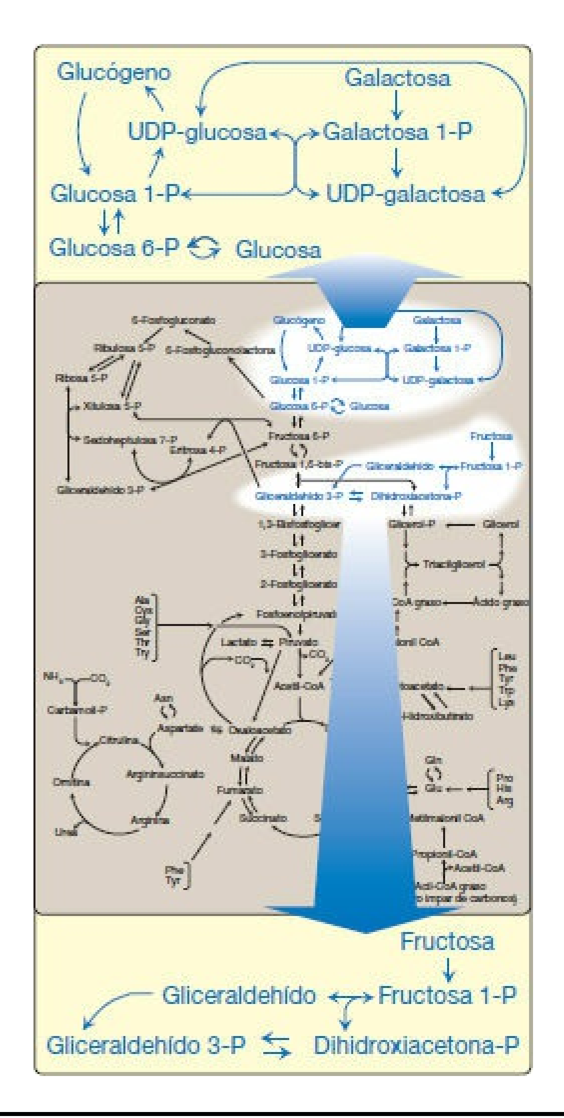


Figura 12-1 Metabolismo de la galactosa y la fructosa como parte de las vías esenciales del metabolismo energético (para una visión más detallada de las reacciones generales del metabolismo, v. fig. 8-2, pág. 92). P, fosfato; UDP, difosfato de uridina.

B. Escisión de la fructosa 1-fosfato

La fructosa 1-fosfato no se fosforila a fructosa 1,6-bisfosfato como lo hace la fructosa 6-fosfato (v. pág. 99), sino que es escindida por la *aldolasa B* (también llamada *fructosa 1-fosfato aldolasa*) a dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído. [Nota: el ser humano expresa tres *aldolasas, A, B* y *C,* que son los productos de tres genes distintos. La *aldolasa A* (que se encuentra en la mayoría de los tejidos), la *aldolasa B* (en el hígado, riñón e intestino delgado) y la *aldolasa C* (en el cerebro) escinden la fructosa 1,6- bisfosfato producida durante la glucólisis a DHAP y gliceraldehído 3-fosfato (v. pág. 101), pero sólo la *aldolasa B* escinde la fructosa 1-

fosfato.] La DHAP puede entrar directamente en la glucólisis o la gluconeogénesis, mientras que el gliceraldehído puede metabolizarse mediante una serie de vías, como se ilustra en la figura 12-3.

C. Cinética del metabolismo de la fructosa

La velocidad del metabolismo de la fructosa es más rápida que la correspondiente a la glucosa, porque las triosas formadas a partir de fructosa 1-fosfato sortean la *fosfofructocinasa-1,* la principal etapa limitante de la velocidad de la glucólisis (v. pág. 99).

D. Trastornos del metabolismo de la fructosa

La carencia de una de las enzimas clave necesarias para la entrada de la fructosa en las vías del metabolismo puede causar una afección benigna como resultado de la carencia de *fructocinasa* (fructosuria esencial) o un trastorno grave del metabolismo hepático y renal como consecuencia de la carencia de *aldolasa B* (intolerancia hereditaria a la fructosa [IHF]) que, según se estima, está presente en 1 de cada 20 000 nacimientos vivos (v. fig. 12-3). Los primeros síntomas de esta enfermedad aparecen cuando se desteta al bebé (v. pág. 142) y comienza a tomar alimentos que contienen sacarosa o fructosa. Se acumula fructosa 1-fosfato, lo que provoca una caída en el nivel del fosfato inorgánico (P_i) y, por lo tanto, de producción de ATP. A medida que disminuye el ATP, aumenta el monofosfato de adenosina (AMP). Se degrada el AMP y se produce hiperuricemia (y acidosis láctica; v. pág. 299). La menor disponibilidad de ATP hepático afecta a la gluconeogénesis (que causa hipoglucemia con vómitos) y a la síntesis de proteínas (que causa un descenso en los niveles de factores de coagulación de la sangre y otras proteínas esenciales). También puede estar afectado el funcionamiento renal. [Nota: la caída de P_i también inhibe la glucogenólisis (v. pág. 128).] El diagnóstico de IHF puede hacerse en función de la fructosa en orina, análisis enzimático utilizando células hepáticas o pruebas basadas en ADN (v. cap. 33). La carencia de *aldolasa B* es parte de la batería de pruebas neonatales. En caso de IHF, debe retirarse de la alimentación la sacarosa además de la fructosa, a fin de prevenir la insuficiencia hepática y posiblemente la muerte. Los individuos con IHF presentan aversión a lo dulce y, en consecuencia, no sufren de caries dental.

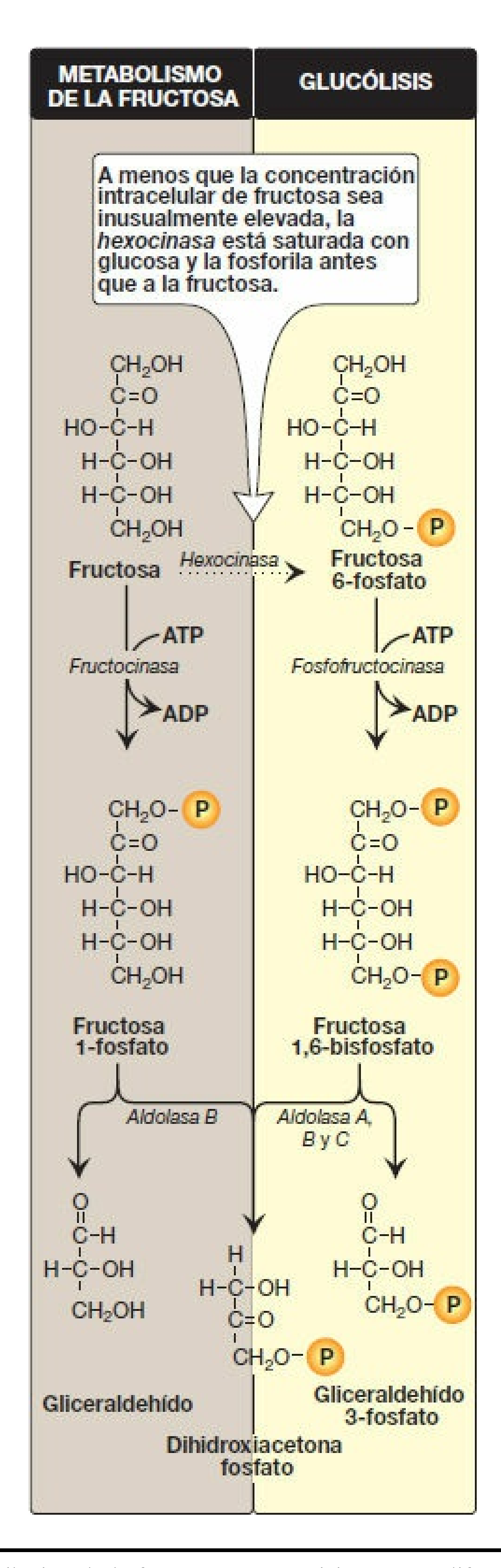


Figura 12-2 Productos de fosforilación de la fructosa y su escisión. ADP, difosfato de adenosina; P, fosfato.

E. Conversión de la manosa en fructosa 6-fosfato

La manosa, el epímero en C-2 de la glucosa (v. pág. 84), es un componente

importante de las glucoproteínas (v. pág. 166). La *hexocinasa* fosforila la manosa y produce manosa 6-fosfato, que, a su vez, se isomeriza (reversiblemente) a fructosa 6-fosfato por acción de la *fosfomanosa isomerasa*. [Nota: existe muy poca manosa en los hidratos de carbono de la dieta. La mayor parte de la manosa intracelular se sintetiza a partir de fructosa o es manosa preexistente producida por la degradación de hidratos de carbono estructurales y recuperada por la *hexocinasa*.]

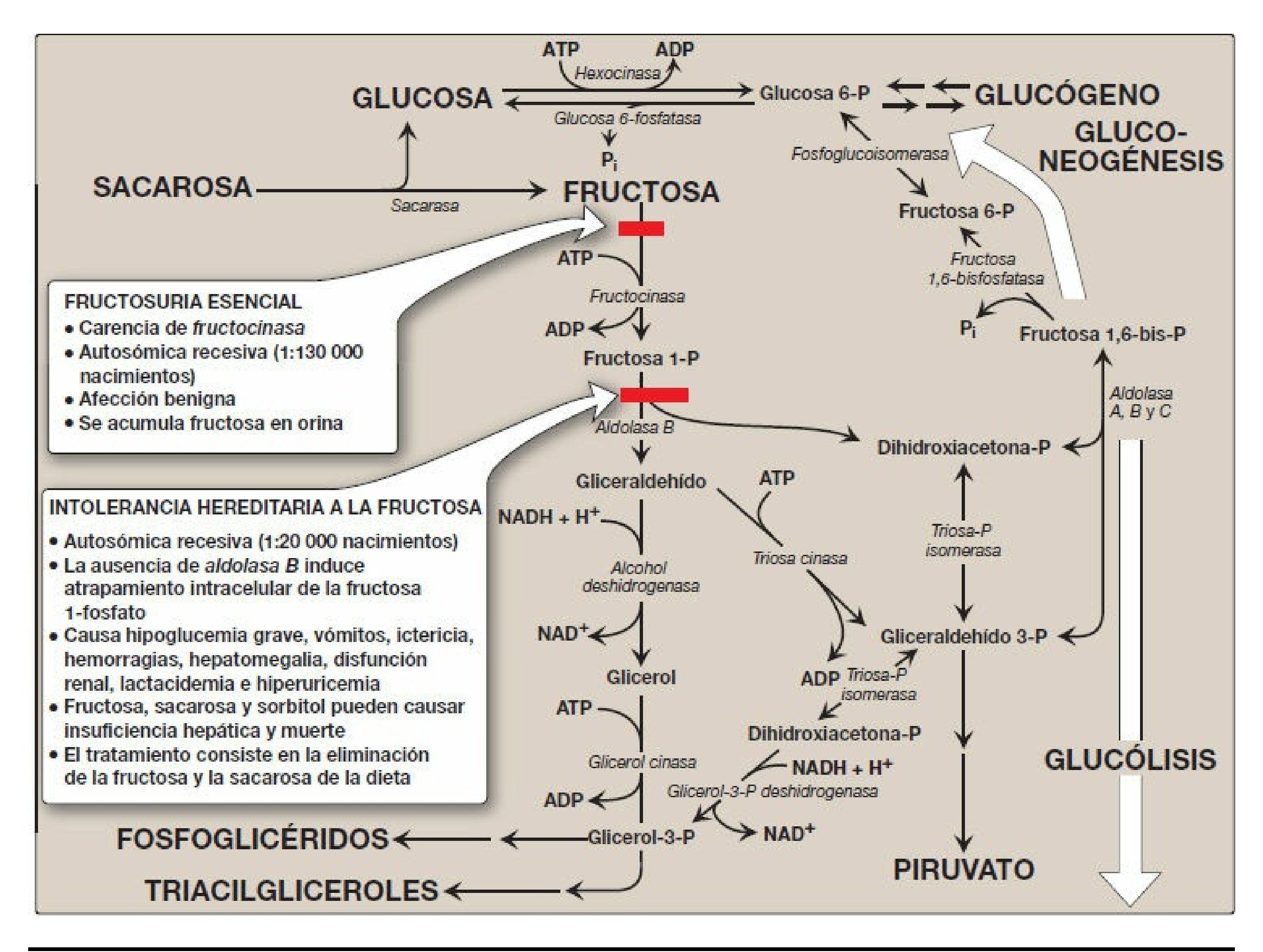


Figura 12-3 Resumen del metabolismo de la fructosa. ADP, difosfato de adenosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico.

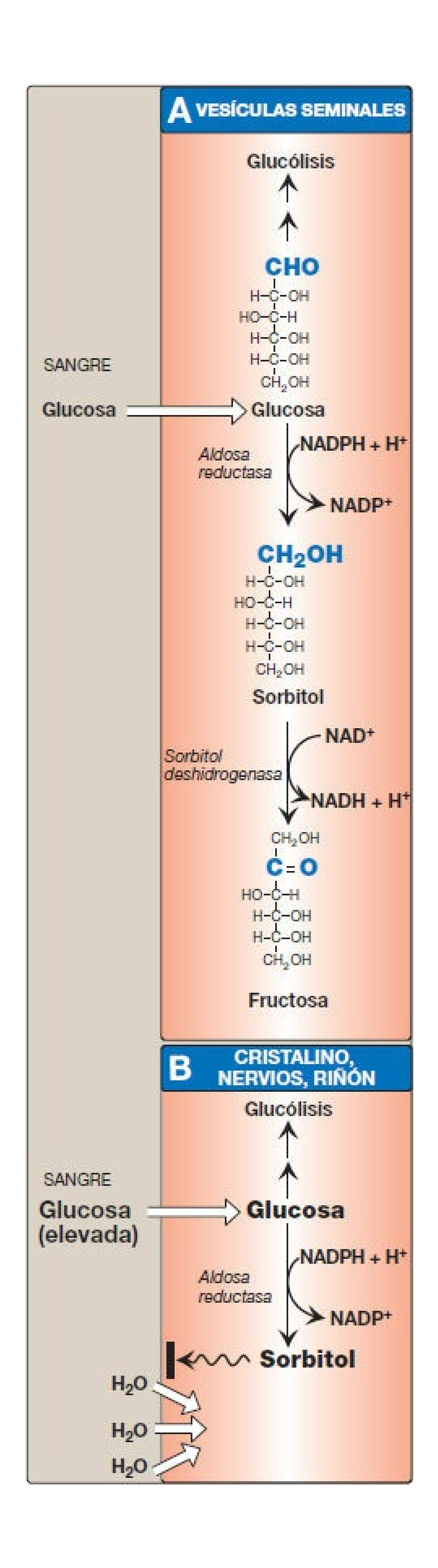
F. Conversión de la glucosa en fructosa a través del sorbitol

La mayor parte de los azúcares se fosforilan rápidamente tras entrar en las células. Allí quedan atrapados, porque los fosfatos orgánicos no pueden atravesar libremente las membranas sin transportadores específicos. Un mecanismo alternativo para metabolizar un monosacárido es convertirlo en un poliol (azúcar alcohólico) por la reducción de un grupo aldehído, produciendo así otro grupo hidroxilo.

1. **Síntesis del sorbitol:** la *aldosa reductasa* reduce la glucosa y produce sorbitol (glucitol; fig. 12-4). Esta enzima se encuentra en muchos tejidos, entre ellos el cristalino, la retina, las células de Schwann de los nervios periféricos, el hígado, el

riñón, la placenta, los eritrocitos y células de los ovarios y las vesículas seminales. En las células del hígado, los ovarios y las vesículas seminales hay una segunda enzima, la *sorbitol deshidrogenasa*, que puede oxidar el sorbitol para producir fructosa (v. fig. 12-4). La vía de dos reacciones que existe en las vesículas seminales, desde la glucosa hasta la fructosa, beneficia a las células espermáticas, que usan fructosa como principal fuente de energía de hidratos de carbono. En el hígado, la vía desde el sorbitol hasta la fructosa proporciona un mecanismo por el que cualquier sorbitol disponible se convierte en un sustrato que puede entrar en la glucólisis o en la gluconeogénesis.

2. **Efecto de la hiperglucemia en el metabolismo del sorbitol:** dado que no se necesita insulina para la entrada de glucosa en las células indicadas en el párrafo anterior, grandes cantidades de glucosa pueden entrar en esas células durante la hiperglucemia (p. ej., en una diabetes no controlada). Las concentraciones elevadas de glucosa intracelular y un suministro adecuado de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) hacen que la *aldosa reductasa* produzca un aumento significativo de la cantidad de sorbitol, que no puede atravesar con eficacia las membranas celulares y, a su vez, permanece atrapado dentro de la célula (v. fig. 12-4). Esto se ve exacerbado cuando falta o hay muy poca *sorbitol deshidrogenasa* (p. ej., en la retina, el cristalino, el riñón y las células nerviosas). Como resultado, se acumula sorbitol en estas células, lo que provoca fuertes efectos osmóticos y, por consiguiente, hinchazón de la célula como resultado de la retención de agua. Algunas de las alteraciones patológicas asociadas con la diabetes pueden atribuirse, en parte, a este fenómeno: formación de cataratas, neuropatía periférica y problemas microvasculares que inducen nefropatía y retinopatía. (V. exposición de las complicaciones de la diabetes en pág. 344.) [Nota: la utilización de NADPH en la reacción *aldosa reductasa* disminuye la generación de glutatión reducido, un importante antioxidante (v. pág. 148), y puede relacionarse con complicaciones diabéticas.]



A VESÍCULAS SEMINALES
Glucólisis
CHO
H–C–OH
HO–C–H
H–C–OH
H–C–OH
CH_2OH
SANGRE
Glucosa
Glucosa
Aldosa reductasa
NADPH + H^+
$NADP^+$
CH_2OH
H–C–OH
HO–C–H
H–C–OH
H–C–OH
CH_2OH
Sorbitol
Sorbitol deshidrogenasa
NAD^+
NADH + H^+
CH_2OH
C=O
HO–C–H
H–C–OH
H–C–OH
CH_2OH
Fructosa
B CRISTALINO, NERVIOS, RIÑÓN
Glucólisis
SANGRE
Glucosa (elevada)
Glucosa
Aldosa reductasa
NADPH + H^+
$NADP^+$
Sorbitol
H_2O
H_2O
H_2O

Figura 12-4 Metabolismo del sorbitol. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

III. METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La principal fuente alimentaria de galactosa es la lactosa (galactosil β-1,4-glucosa) obtenida de la leche y los productos lácteos. [Nota: la digestión de la lactosa por la *β-galactosidasa (lactasa)* de la membrana celular de la mucosa intestinal se comentó en la pág. 87.] También puede obtenerse algo de galactosa por degradación lisosómica de hidratos de carbono complejos, como las glucoproteínas y los glucolípidos, que son importantes componentes de la membrana. Al igual que la fructosa, el transporte de galactosa a las células no depende de la insulina.

A. Fosforilación de la galactosa

Al igual que la fructosa, la galactosa debe ser fosforilada antes de poder ser metabolizada. La mayoría de los tejidos tiene una enzima específica para este objetivo, la *galactocinasa,* que produce galactosa 1-fosfato (fig. 12-5). Como ocurre con otras *cinasas,* el ATP es el dador de fosfato.

B. Formación de difosfato de uridina-galactosa

La galactosa 1-fosfato no puede entrar en la vía glucolítica a menos que se convierta primero en difosfato de uridina (UDP)-galactosa (v. fig. 12-6). Esto tiene lugar en una reacción de intercambio, en la que la UDP-glucosa reacciona con la galactosa 1-fosfato para producir UDP-galactosa y glucosa 1-fosfato (fig. 12-5). La enzima que cataliza esta reacción es la *galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT)*.

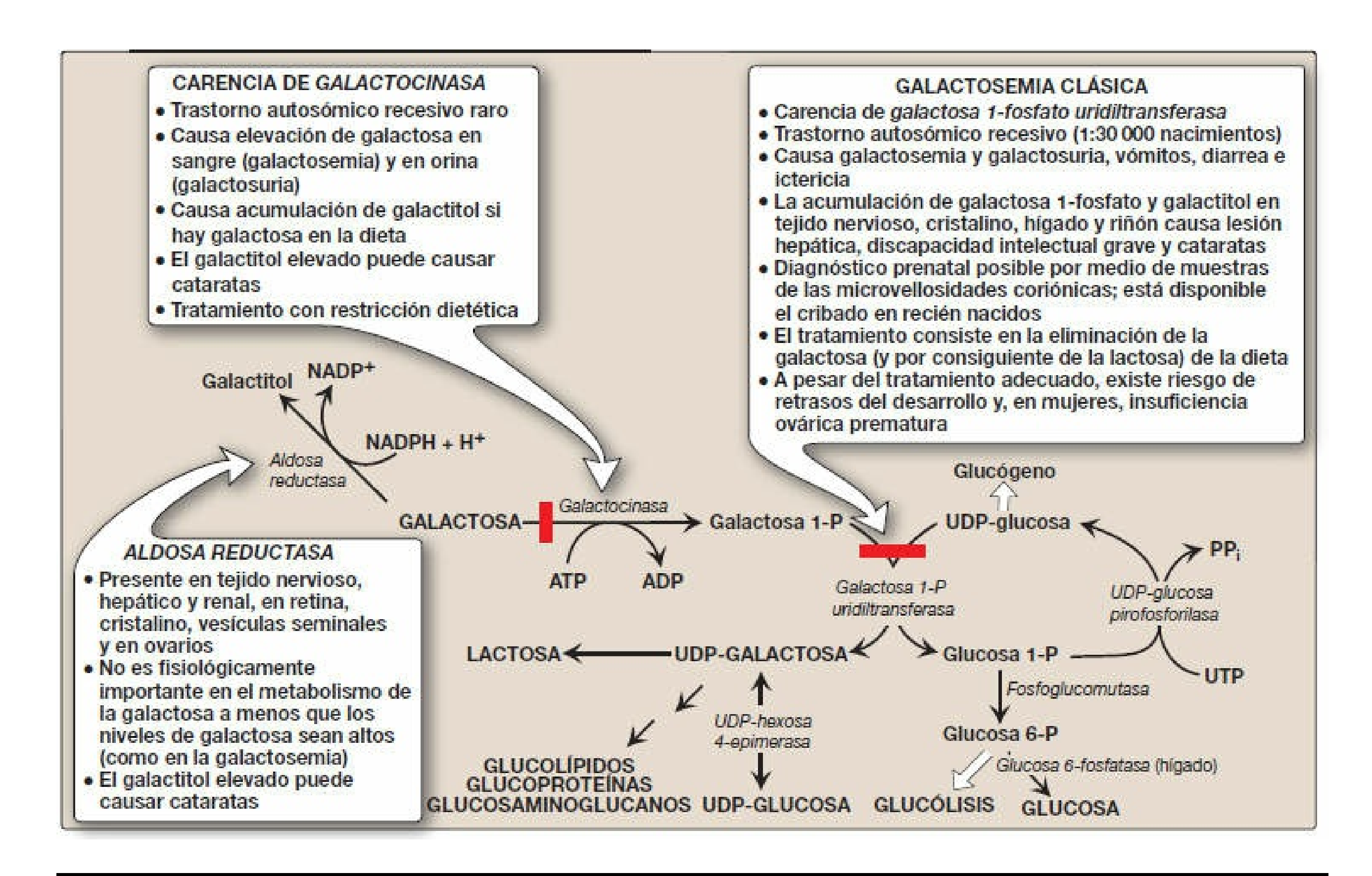


Figura 12-5 Metabolismo de la galactosa. ADP, difosfato de adenosina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; P, fosfato; PP_i, pirofosfato; UDP, difosfato de uridina; UTP, trifosfato de uridina.

C. Uso de difosfato de uridina-galactosa como fuente de carbonos para la glucólisis o la gluconeogénesis

Para que la UDP-galactosa entre en la vía principal del metabolismo de la glucosa debe convertirse primero en su epímero en C-4, la UDP-glucosa, por acción de la *UDP-hexosa 4-epimerasa*. Esta UDP-glucosa «nueva» (producida a partir de la UDP-galactosa original) puede participar en muchas reacciones biosintéticas, además de ser utilizada en la reacción de la *GALT* descrita anteriormente. (V. resumen de esta interconversión en fig. 12-5.)

D. Papel del difosfato de uridina-galactosa en reacciones biosintéticas

La UDP-galactosa puede actuar como dador de unidades de galactosa en una serie de vías de síntesis, entre ellas la síntesis de lactosa (v. a continuación), de glucoproteínas (v. pág. 166), de glucolípidos (v. pág. 210) y de glucosaminoglucanos (v. pág. 158). [Nota: si no se suministra galactosa en la dieta (p. ej., cuando no puede liberarse a partir de la lactosa como consecuencia de una carencia de β-*galactosidasa* en personas con intolerancia a la lactosa), todas las necesidades tisulares de UDP-galactosa pueden satisfacerse por la acción de la *UDP-hexosa 4-epimerasa* sobre la UDP-glucosa, que se produce de manera eficaz a partir de glucosa 1-fosfato (v. fig. 12-5).]

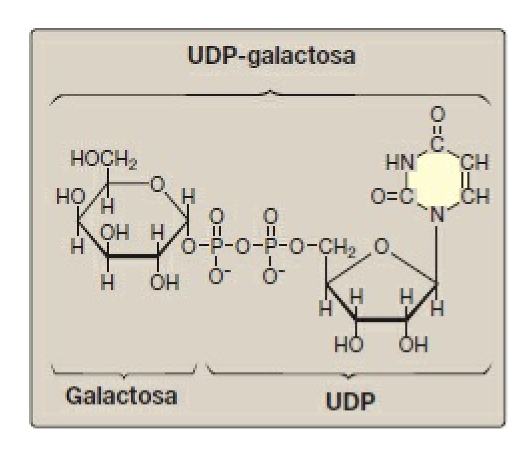


Figura 12-6 Estructura de la UDP-galactosa. UDP, difosfato de uridina.

E. Trastornos del metabolismo de la galactosa

Los individuos con galactosemia clásica carecen de la *GALT* (v. fig. 12-5). En este trastorno se acumula galactosa 1-fosfato y, por consiguiente, galactosa. Las consecuencias fisiológicas son similares a las que se encuentran en la intolerancia hereditaria a la fructosa (v. pág. 138), pero está afectado un espectro más amplio de tejidos. La galactosa acumulada se desvía hacia vías laterales como la producción del galactitol. Esta reacción está catalizada por la *aldosa reductasa,* la misma enzima que convierte la glucosa en sorbitol (v. pág. 139). El tratamiento requiere la eliminación de la galactosa y la lactosa de la dieta. La carencia de *GALT* forma parte de las pruebas selectivas en recién nacidos. [Nota: una carencia de *galactocinasa* causa un trastorno menos grave del metabolismo de la galactosa, aunque es común que los pacientes sufran de cataratas (v. fig. 12-5).]

IV. SÍNTESIS DE LA LACTOSA

La lactosa es un disacárido constituido por una molécula de β-galactosa unida por medio de un enlace β (1→4) a la glucosa. Por consiguiente, la lactosa es la galactosil β (1→4)-glucosa. La lactosa, conocida como el «azúcar de la leche», es producida por las glándulas mamarias (productoras de leche) en la lactancia. Por consiguiente, la leche y otros productos lácteos son las fuentes alimentarias de lactosa. La lactosa se sintetiza en el aparato de Golgi por acción de la *lactosa sintasa (UDP-galactosa:glucosa galactosiltransferasa),* que transfiere galactosa de la UDP-galactosa a la glucosa y libera UDP (fig. 12-7). Esta enzima está compuesta por dos proteínas, A y B. La proteína A es una β-D-*galactosiltransferasa* y se encuentra en una serie de tejidos del organismo. En tejidos distintos de la glándula mamaria durante la lactancia, esta enzima transfiere galactosa de la UDP-galactosa a la *N*-acetil-D-glucosamina, formando el mismo enlace β (1→4) que se encuentra en la lactosa y produciendo *N*-acetil-lactosamina, un componente estructuralmente importante de las glucoproteínas unidas por enlace N (v. pág. 167). En cambio, la proteína B se encuentra únicamente en las glándulas mamarias durante la lactancia. Es la α-lactoalbúmina, y su síntesis está estimulada por la hormona

peptídica prolactina. La proteína B forma un complejo con la enzima proteína A, cambiando así la especificidad de esa *transferasa* para producir lactosa, en vez de *N*-acetil-lactosamina (v. fig. 12-7).

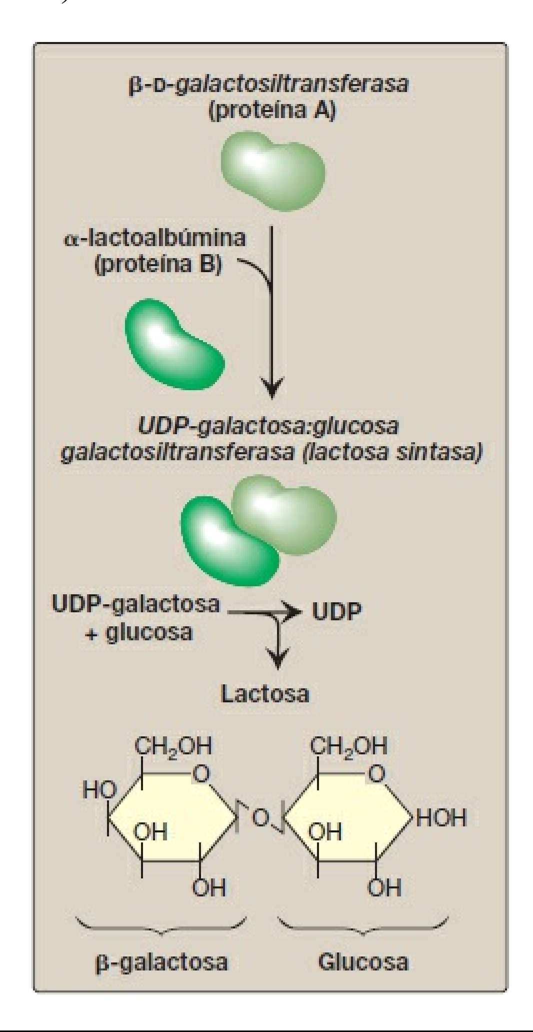


Figura 12-7 Síntesis de lactosa. UDP, difosfato de uridina.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La fuente principal de fructosa es la **sacarosa,** que, cuando se escinde, libera cantidades equimolares de fructosa y glucosa (fig. 12-8). El transporte de la fructosa a las células es **independiente de la insulina.** La fructosa es primero fosforilada a **fructosa 1-fosfato** por acción de la ***fructocinasa*** y posteriormente escindida por la ***aldolasa B*** a **dihidroxiacetona fosfato** y **gliceraldehído.** Estas enzimas se encuentran en el **hígado,** el **riñón** y la **mucosa** del **intestino delgado.** Una **carencia** de ***fructocinasa*** causa una afección benigna **(fructosuria esencial),** pero la **carencia** de la ***aldolasa B*** causa la **intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF),** en la cual la **hipoglucemia grave** y la **insuficiencia hepática** conducen a la **muerte** si no se limita drásticamente la cantidad de fructosa (y de sacarosa) de

la dieta. La **manosa,** un componente importante de las **glucoproteínas,** es fosforilada por acción de la ***hexocinasa*** a **manosa 6-fosfato,** que se isomeriza de manera reversible a **fructosa 6-fosfato** por acción de la ***fosfomanosa isomerasa.*** La **glucosa** puede reducirse a **sorbitol (glucitol)** por acción de la ***aldosa reductasa*** en muchos tejidos, entre ellos el **cristalino,** la **retina,** las **células de Schwann,** el **hígado,** el **riñón**, los **ovarios** y las **vesículas seminales.** En las células del **hígado,** los **ovarios** y las **vesículas seminales,** una segunda enzima, la ***sorbitol deshidrogenasa,*** puede oxidar el sorbitol para producir **fructosa.** La **hiperglucemia** provoca la acumulación de sorbitol en las células que carecen de la *sorbitol deshidrogenasa*. Los **acontecimientos osmóticos** resultantes causan hinchazón de la célula y pueden contribuir a la **formación de cataratas** o a la aparición de la **neuropatía periférica, nefropatía** y **retinopatía** que se observan en la **diabetes.** La fuente principal de galactosa de la dieta es la **lactosa.** El transporte de galactosa a las células no es dependiente de insulina. En primer lugar, la ***galactocinasa*** (cuya deficiencia causa cataratas) fosforila la galactosa a **galactosa 1-fosfato,** la cual, por acción de la ***galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT)*** y gracias al nucleótido proporcionado por la UDP-glucosa, se convierte en **difosfato de uridina (UDP)-galactosa.** Un **déficit** de esta enzima causa la **galactosemia clásica.** La galactosa 1-fosfato se acumula, y el exceso de galactosa se convierte en **galactitol** por acción de la ***aldosa reductasa.*** Esto causa **lesión hepática, discapacidad intelectual grave** y **cataratas.** El tratamiento consiste en la eliminación de la galactosa (y la lactosa) de la dieta. Para que la UDP-galactosa entre en la vía principal del metabolismo de la glucosa debe convertirse primero en UDP-glucosa a través de la acción de la ***UDP-hexosa 4-epimerasa.*** Esta enzima puede utilizarse también para producir UDP-galactosa a partir de UDP-glucosa cuando la primera se necesita para la síntesis de hidratos de carbono estructurales. La **lactosa** es un disacárido que está constituido por **galactosa** y **glucosa.** La leche y otros productos lácteos son las fuentes alimentarias de la lactosa. En **período de lactancia,** la lactosa se sintetiza en la **glándula mamaria** por acción de la ***lactosa sintasa*** a partir de **UDP-galactosa** y **glucosa.** La enzima tiene dos subunidades, la **proteína A** (que es una ***galactosiltransferasa*** que se encuentra en la mayoría de las células en las que sintetiza ***N*-acetil-lactosamina**) y la **proteína B** (la α **-lactoalbúmina,** que se encuentra solamente en las glándulas mamarias en período de lactancia y cuya síntesis está estimulada por la hormona peptídica **prolactina**) **.** Cuando ambas subunidades están presentes, la *transferasa* produce lactosa.

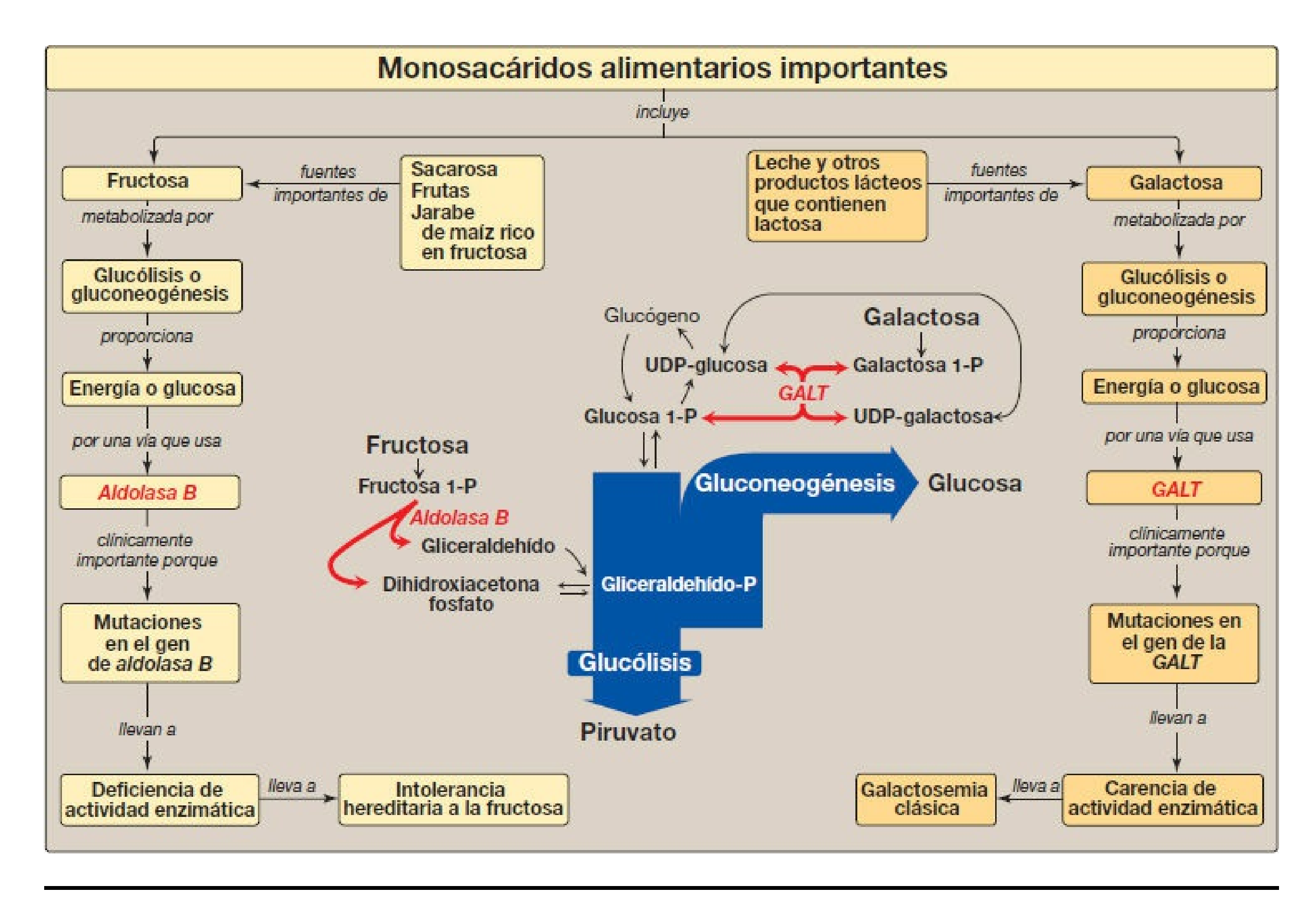


Figura 12-8 Mapa conceptual del metabolismo de la fructosa y la galactosa. *GALT, galactosa 1-fosfato uridiltransferasa;* P, fosfato; UDP, difosfato de uridina.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

12.1 Una mujer lactante con galactosemia clásica lleva a cabo una dieta sin galactosa. Puede producir lactosa en la leche materna porque:

A. La galactosa puede producirse a partir de la fructosa por isomerización.

B. La galactosa puede producirse a partir del metabolito glucosa por epimerización.

C. La hexocinasa puede fosforilar de manera eficaz la galactosa a galactosa 1-fosfato.

D. La enzima afectada en la galactosemia es activada por una hormona producida en la glándula mamaria.

> Respuesta correcta = B. El difosfato de uridina (UDP)-glucosa es convertido a UDP-galactosa por la UDP-hexosa 4-epimerasa, proporcionándose así la forma apropiada de galactosa para la síntesis de lactosa. La isomerización de fructosa a galactosa no tiene lugar en el cuerpo humano. La galactosa no es convertida en galactosa 1-fosfato por la hexocinasa. Una dieta sin galactosa no proporciona

galactosa. La galactosemia es debida a una carencia enzimática.

12.2 Un niño de 5 meses es llevado al médico con vómitos, sudores nocturnos y temblores. La historia revela que estos síntomas comenzaron después de introducir zumos de fruta en su dieta porque le estaban destetando. En la exploración física se detectó hepatomegalia. Las pruebas en la orina del niño fueron positivas para azúcar reductor pero negativas para la glucosa. Lo más probable es que el lactante tenga carencia de:

A. Aldolasa B.

B. Fructocinasa.

C. Galactocinasa.

D. β-galactosidasa.

Respuesta correcta = A. Los síntomas sugieren intolerancia hereditaria a la fructosa, una carencia de aldolasa B. Las carencias de fructocinasa y galactocinasa producen afecciones relativamente benignas caracterizadas por niveles elevados de fructosa o de galactosa en sangre y en orina. La carencia de β-galactosidasa (lactasa) provoca una reducción de la capacidad para degradar la lactosa (azúcar de la leche). La carencia congénita de lactasa es muy rara y se hubiera presentado mucho más temprano en este bebé (y con diferentes síntomas). La carencia de lactasa típica (hipolactasia del adulto) se presenta a mayor edad.

12.3 La síntesis de lactosa es esencial para la producción de leche en las glándulas mamarias. En la síntesis de lactosa:

A. Se transfiere galactosa de galactosa 1-fosfato a glucosa mediante galactosiltransferasa (proteína A), lo cual genera lactosa.

B. Se usa exclusivamente proteína A.

C. La α-lactoalbúmina (proteína B) regula la especificidad de azúcar de la proteína A incrementando su K_m para la glucosa.

D. La expresión de proteína B es estimulada por prolactina.

Respuesta correcta = D. La hormona prolactina incrementa la expresión de α-lactoalbúmina (proteína B). El difosfato de uridina-galactosa es la forma utilizada por la galactosiltransferasa (proteína A). La proteína A también participa en la síntesis del aminoazúcar *N*-acetil-lactosamina. La proteína B incrementa la afinidad de la proteína A por la glucosa, y de este modo reduce la K_m.

12.4 Una niña de 3 meses tiene cataratas. Excepto por la ausencia de sonrisa social o por la incapacidad de seguir objetos con la vista, los demás aspectos de la exploración

realizada a la niña son normales. Las pruebas urinarias son positivas para el azúcar reductor pero negativas para la glucosa. ¿Qué carencia enzimática es más probable que sufra esta niña?

A. Aldolasa B.

B. Fructocinasa.

C. Galactocinasa.

D. Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa.

Respuesta correcta = C. La niña sufre una carencia de galactocinasa y es incapaz de fosforilar adecuadamente la galactosa, que se acumula en la sangre (y en la orina). En el cristalino, la galactosa es reducida por la aldosa reductasa a galactitol, un alditol, que produce los efectos osmóticos causantes de la formación de cataratas. La carencia de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa también es causa de cataratas, pero se caracteriza por insuficiencia hepática y efectos neurológicos. La carencia de fructocinasa es una enfermedad benigna. La carencia de aldolasa B es grave, con afección en diversos tejidos. Habitualmente no se observan cataratas.

Vía de las pentosas fosfato y dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina

13

I. VISIÓN GENERAL

La vía de las pentosas fosfato (también llamada derivación de la hexosa monofosfato) tiene lugar en el citosol de la célula. Consta de dos reacciones oxidativas irreversibles, seguidas de una serie de interconversiones de azúcares-fosfato reversibles (fig. 13-1). En el ciclo no se consume ni se produce directamente trifosfato de adenosina (ATP). El carbono 1 de la glucosa 6-fosfato se libera como CO_2 y se producen 2 moléculas de la forma reducida del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) por cada molécula de glucosa 6-fosfato que entra en la parte oxidativa de la vía. La velocidad y la dirección de las reacciones reversibles de la vía de las pentosas fosfato están determinadas por el suministro y la demanda de productos intermedios del ciclo. La vía proporciona una porción importante del NADPH del organismo, que funciona como un reductor bioquímico. También produce ribosa 5-fosfato, necesaria para la biosíntesis de nucleótidos (v. pág. 293), y proporciona un mecanismo para el uso metabólico de los azúcares de 5 carbonos obtenidos de la dieta o de la degradación de los hidratos de carbono estructurales.

II. REACCIONES OXIDATIVAS IRREVERSIBLES

La porción oxidativa de la vía de las pentosas fosfato está constituida por tres reacciones que llevan a la formación de ribulosa 5-fosfato, CO_2 y 2 moléculas de NADPH por cada molécula de glucosa 6-fosfato oxidada (fig. 13-2). Esta porción de la vía es particularmente importante en el hígado, en las glándulas mamarias en período de lactancia y en el tejido adiposo, que son activos en la biosíntesis de ácidos grasos dependiente de NADPH (v. pág. 186); en testículos, ovarios, placenta y corteza suprarrenal, que son activos en la síntesis de esteroides dependiente del NADPH (v. pág. 237), y en los eritrocitos, que necesitan el NADPH para mantener reducido el glutatión (v. pág. 152).

A. Deshidrogenación de la glucosa 6-fosfato

La *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)* cataliza una oxidación irreversible de la glucosa 6-fosfato a 6-fosfogluconolactona, una reacción que es específica del NADP oxidado ($NADP^+$) como coenzima. La vía de las pentosas fosfato está regulada principalmente en la reacción de la *G6PD*. El NADPH es un potente inhibidor

competitivo de la enzima, y, en la mayoría de las condiciones metabólicas, el cociente NADPH/NADP$^+$ es suficientemente elevado como para inhibir de manera sustancial la actividad de la enzima. Sin embargo, al aumentar la demanda de NADPH, el cociente NADPH/NADP$^+$ disminuye y aumenta el flujo a través del ciclo en respuesta al aumento de actividad de la *G6PD*. La insulina potencia la expresión del gen de la *G6PD* y el flujo a través de la vía aumenta en estado de absorción (v. pág. 323).

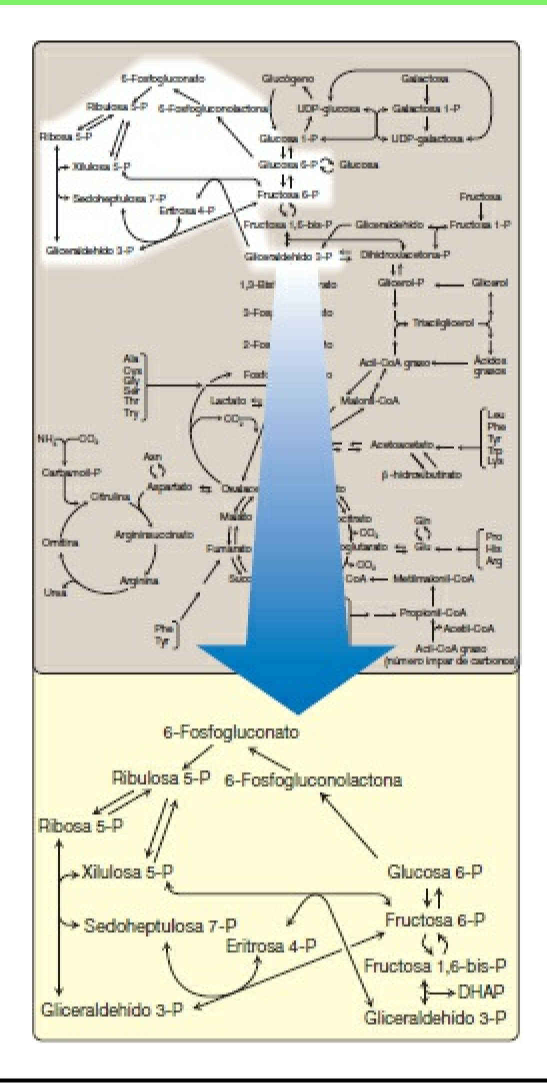


Figura 13-1 Vía de las pentosas fosfato mostrada como un componente del mapa metabólico (v. fig. 8-2, pág. 92 para una visión más detallada de la vía metabólica). DHAP, dihidroxiacetona fosfato; P, fosfato.

B. Formación de la ribulosa 5-fosfato

La *6-fosfogluconolactona hidrolasa* hidroliza la 6-fosfogluconolactona. La reacción es irreversible y no es limitante de la velocidad. La descarboxilación oxidativa del producto, el 6-fosfogluconato, está catalizada por la *6-fosfogluconato deshidrogenasa*. Esta reacción irreversible produce un azúcar pentosa fosfato (la ribulosa 5-fosfato), CO_2 (del carbono 1 de la glucosa) y una segunda molécula de NADPH (v. fig. 13-2).

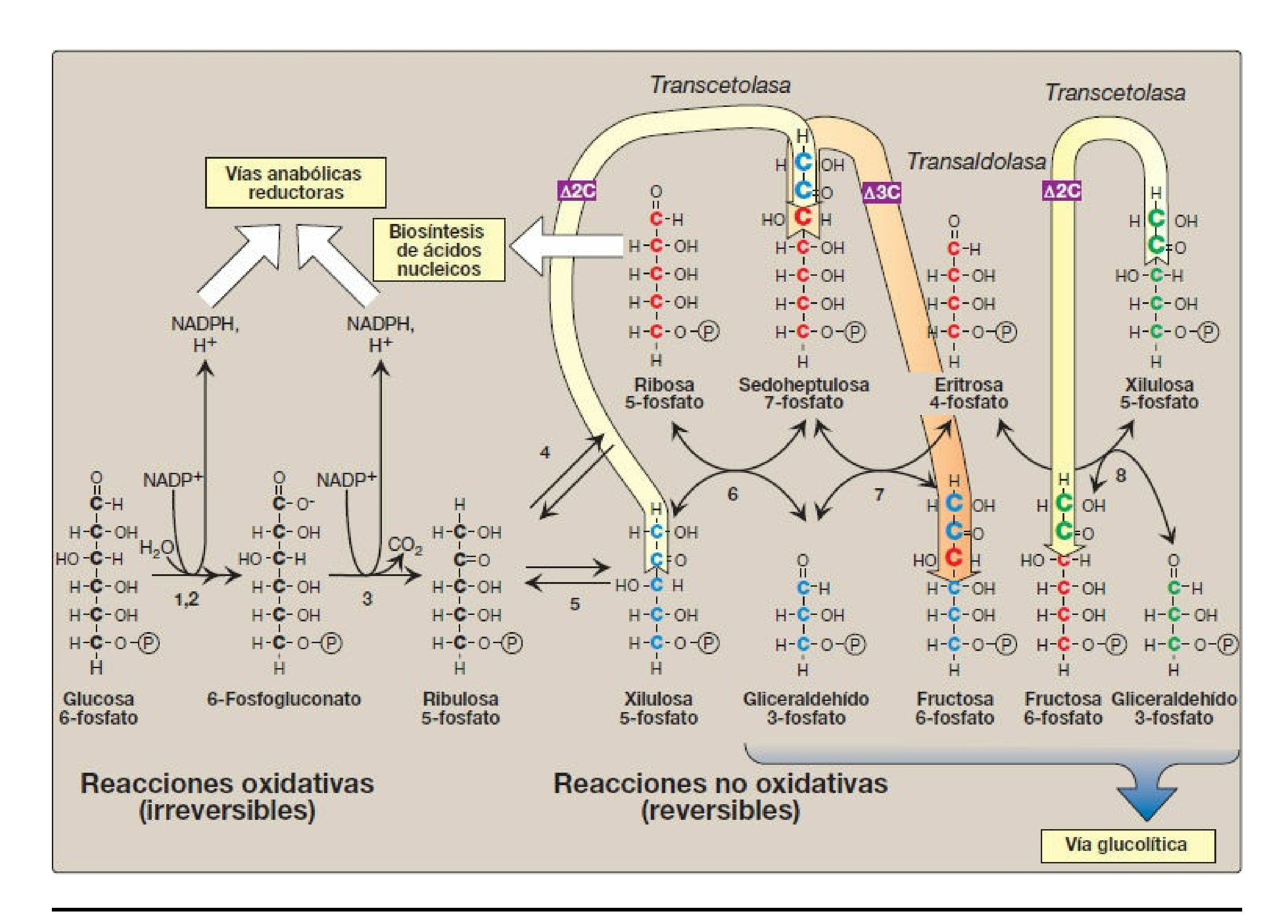


Figura 13-2 Reacciones de la vía de las pentosas fosfato. Las enzimas enumeradas en la figura son: 1 y 2) *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa* y *6-fosfogluconolactona hidrolasa,* 3) *6-fosfogluconato deshidrogenasa,* 4) *ribosa 5-fosfato isomerasa,* 5) *fosfopentosa epimerasa,* 6 y 8) *transcetolasa* (coenzima = pirofosfato de tiamina) y 7) *transaldolasa*. Δ2C, se transfieren 2 carbonos en reacciones de la *transcetolasa;* Δ3C, se transfieren 3 carbonos en la reacción de la *transaldolasa*. Esto puede representarse como: azúcar de 5C + azúcar de 5C $\xrightarrow{\Delta 2C}$ azúcar de 7C + azúcar de 3C $\xrightarrow{\Delta 3C}$ azúcar de 4C + azúcar de 6C. NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

III. REACCIONES NO OXIDATIVAS REVERSIBLES

Las reacciones no oxidativas de la vía de las pentosas fosfato se producen en todos los tipos de células que sintetizan nucleótidos y ácidos nucleicos. Estas reacciones catalizan la interconversión de azúcares que contienen 3 a 7 átomos de carbono (v. fig. 13-2). Estas reacciones reversibles permiten que la ribulosa 5-fosfato (producida por medio de la porción oxidativa de la vía) se convierta en ribosa 5-fosfato (necesaria para la síntesis de nucleótidos; v. pág. 293) o en productos intermedios de la glucólisis (fructosa 6-fosfato y gliceraldehído 3-fosfato). Por ejemplo, muchas células que realizan reacciones biosintéticas reductoras tienen una mayor necesidad de NADPH que de ribosa 5-fosfato. En este caso, la *transcetolasa* (que transfiere unidades de 2 carbonos en una reacción que requiere pirofosfato de tiamina [TPP]) y la *transaldolasa* (que transfiere unidades de 3 carbonos) convierten la ribulosa 5-fosfato obtenida como producto final de las

reacciones oxidativas en gliceraldehído 3-fosfato y fructosa 6-fosfato, que son productos intermedios de la glucólisis. En cambio, cuando la demanda de ribosa por parte de los nucleótidos y los ácidos nucleicos es mayor que la necesidad por parte del NADPH, las reacciones no oxidativas pueden proporcionar ribosa 5-fosfato procedente del gliceraldehído 3-fosfato y fructosa 6-fosfato en ausencia de pasos oxidativos (fig. 13-3).

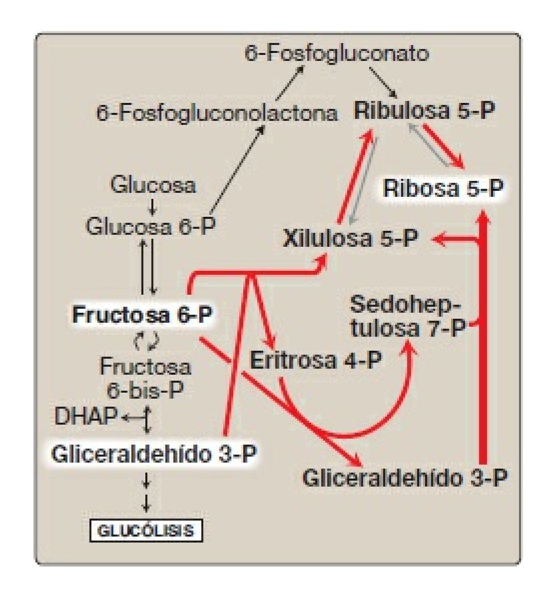


Figura 13-3 Formación de la ribosa 5-fosfato a partir de productos intermedios de la glucólisis. DHAP, dihidroxiacetona fosfato; P, fosfato.

> Además de *transcetolasas,* los complejos enzimáticos *piruvato deshidrogenasa* (v. pág. 110), α-*cetoglutarato deshidrogenasa* del ciclo del ácido cítrico (v. pág 112) y α-*cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada* del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (v. pág. 266) requieren TTP.

IV. USOS DEL NADPH

La coenzima NADPH sólo se diferencia del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) por la presencia de un grupo fosfato en una de las unidades de ribosa (fig. 13-4). Este cambio aparentemente pequeño en la estructura permite al NADPH interactuar con enzimas específicas de NADPH que tienen funciones únicas en la célula. Por ejemplo, el cociente $NADP^+$/NADPH del estado estacionario en el citosol de los hepatocitos es de aproximadamente 0,1, lo que favorece el uso del NADPH en reacciones biosintéticas reductoras. Esto contrasta con el alto cociente NAD^+/NADH (aproximadamente 1 000), que favorece una función oxidativa para el NAD^+. Este apartado resume algunas funciones específicas importantes del $NADP^+$ y el NADPH en la biosíntesis reductora y las reacciones de desintoxicación.

A. Biosíntesis reductora

El NADPH puede considerarse una molécula de alta energía, muy parecida al NADH. Sin embargo, los electrones del NADPH están destinados a la biosíntesis reductora, más que a su transferencia al oxígeno, como es el caso del NADH (v. pág. 74). Por ello, en las transformaciones metabólicas de la vía de las pentosas fosfato, parte de la energía de la glucosa 6-fosfato se conserva en el NADPH, una molécula con potencial de reducción negativo (v. pág. 77) que, por tanto, puede usarse en reacciones que necesitan un dador de electrones, como la síntesis de ácidos grasos (v. pág. 186) y esteroides (v. pág. 237).

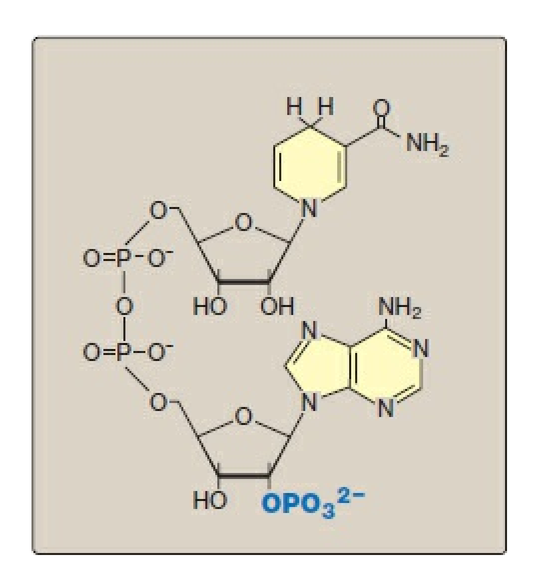


Figura 13-4 Estructura del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH).

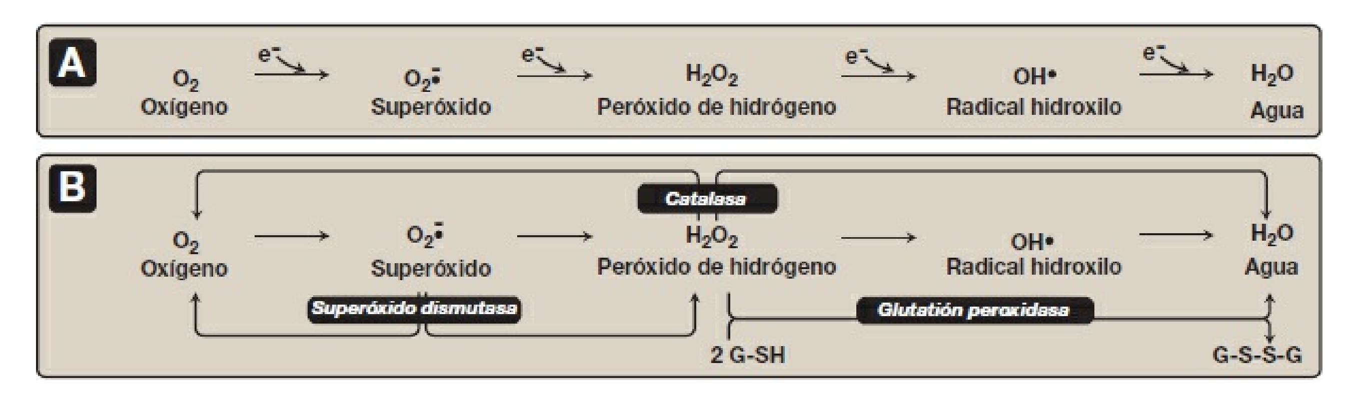


Figura 13-5 A. Formación de productos intermedios reactivos a partir del oxígeno molecular. e-, electrones. **B.** Acciones de las enzimas antioxidantes. G-S-S-G, glutatión oxidado; G-SH, glutatión reducido. (V. fig. 13-6 B para la regeneración de G-SH.)

B. Reducción del peróxido de hidrógeno

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) forma parte de una familia de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) que se forman a partir de una reducción parcial del oxígeno molecular (fig. 13-5 A). Estos compuestos se forman continuamente como productos secundarios del metabolismo aerobio, a través de

reacciones con fármacos y toxinas ambientales o cuando el nivel de antioxidantes está disminuido, creando las condiciones del estrés oxidativo. Los intermediarios del oxígeno altamente reactivos pueden causar graves daños químicos al ácido desoxirribonucleico (ADN), a las proteínas y a los lípidos insaturados, y pueden inducir la muerte celular. Se ha implicado a las ROS en una serie de procesos patológicos, entre ellos, las lesiones por reperfusión, el cáncer, la enfermedad inflamatoria y el envejecimiento. La célula tiene varios mecanismos protectores que reducen al mínimo el potencial tóxico de estos compuestos.

el selenio al ser un metal funciona como cofactor para la reacción de la glutatión peroxidasa, y se encuentra en el sitio activo. Es una enzima dependiente de selenio pudiendo eliminar el peroxido de hidrogeno usado por el eritrocito para que asi no haya una hemolisis

1. **Enzimas que catalizan las reacciones antioxidantes:** el glutatión reducido (G-SH), un tripéptido-tiol (γ-glutamilcisteinilglicina) presente en la mayoría de las células, puede bioinactivar químicamente al H_2O_2 (fig. 13-5 B). Esta reacción, catalizada por la *glutatión peroxidasa,* que contiene selenio, forma el glutatión oxidado (G-S-S-G), que ya no tiene propiedades protectoras. La célula regenera el G-SH en una reacción catalizada por la *glutatión reductasa,* utilizando NADPH como fuente de equivalentes reductores. Por lo tanto, el NADPH proporciona indirectamente electrones para la reducción del H_2O_2 (fig. 13-6). [Nota: los eritrocitos son totalmente dependientes de la vía de las pentosas fosfato para obtener su suministro de NADPH porque, a diferencia de otros tipos de células, los eritrocitos no tienen una fuente alternativa para esta coenzima esencial.] Otras enzimas, como la *superóxido dismutasa* y la *catalasa,* catalizan la conversión de otros productos intermedios reactivos del oxígeno a productos inocuos (v. fig. 13-5 B). En conjunto, estas enzimas actúan como un sistema de defensa para proteger contra los efectos tóxicos de las ROS.

2. **Compuestos químicos antioxidantes:** una serie de agentes reductores intracelulares, como el ascorbato (v. pág. 377), la vitamina E (v. pág. 391) y el β-caroteno (v. pág. 382), son capaces de reducir y, por tanto, bioinactivar productos intermedios reactivos del oxígeno en el laboratorio. El consumo de alimentos ricos en estos compuestos antioxidantes se ha relacionado con una reducción del riesgo de ciertos tipos de cáncer, así como con una menor frecuencia de otros problemas de salud crónicos. Por lo tanto, resulta tentador especular que los efectos de estos compuestos son, en parte, una expresión de su capacidad para extinguir el efecto tóxico de las ROS. Sin embargo, los ensayos clínicos con antioxidantes usados como complementos alimentarios no han demostrado que tengan efectos beneficiosos claros. En el caso de la administración de complementos alimentarios de β-caroteno, la tasa de cáncer de pulmón en fumadores, en vez de disminuir, aumentó. Por consiguiente, los efectos de promoción de la salud derivados del consumo de frutas y verduras probablemente reflejan una compleja interacción entre muchos compuestos naturales, que el consumo de compuestos antioxidantes aislados no consigue reproducir.

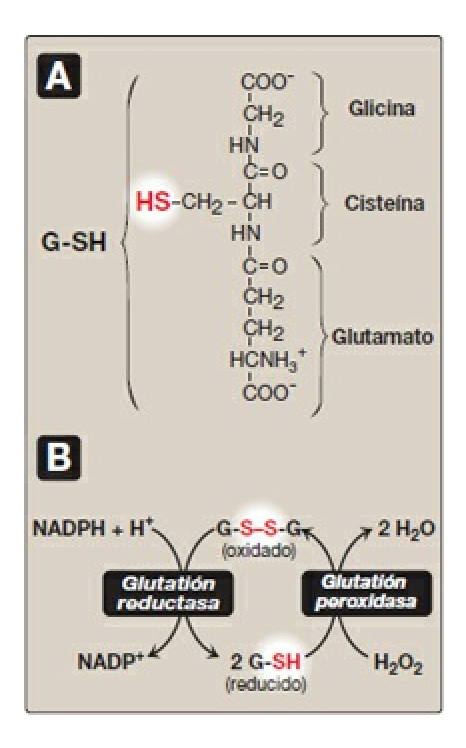


Figura 13-6 A. Estructura del glutatión (G-SH) reducido. [Nota: el glutamato está unido a la cisteína a través de un γ-carboxilo en vez de un α-carboxilo.] **B.** Reducción por el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediada por glutatión. G-S-S-G, glutatión oxidado.

C. Sistema monooxigenasa del citocromo P450

Las *monooxigenasas (oxidasas de función mixta)* incorporan un átomo de oxígeno molecular en un sustrato (creando un grupo hidroxilo) y reducen el otro átomo a agua. En el sistema *monooxigenasa del citocromo P450,* el NADPH proporciona los equivalentes reductores necesarios para esta serie de reacciones (fig. 13-7). Este sistema realiza diferentes funciones en dos lugares distintos de las células. La reacción total catalizada por la enzima *citocromo P450* es:

$$R\text{-}H + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow R\text{-}OH + H_2O + NADP^+$$

en la que R puede ser un esteroide, un fármaco u otro compuesto químico. [Nota: las enzimas del *citocromo P450 (CYP)* son en realidad una superfamilia de *monooxigenasas* afines que contienen grupos hemo e intervienen en una amplia variedad de reaciones. La denominación P450 del nombre refleja la absorbancia de la proteína a 450 nm.]

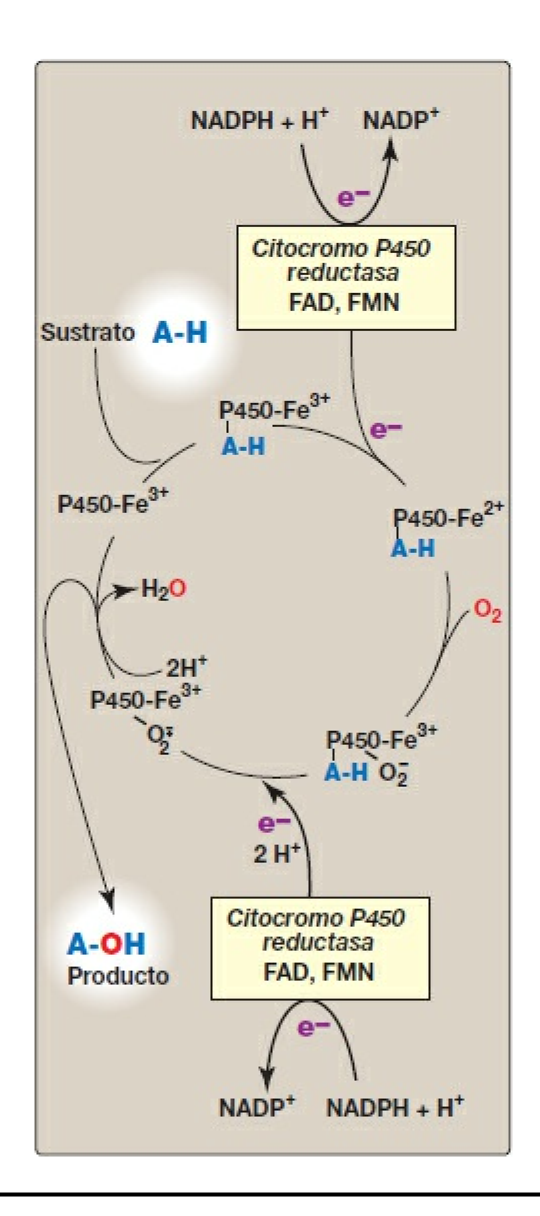


Figura 13-7 Ciclo de la *monooxigenasa del citocromo P450* (simplificado). Los electrones (e^-) se transfieren del NADPH al FAD y al FMN de la *reductasa* y después al hierro (Fe) del grupo hemo de la *enzima P450*. [Nota: en el sistema mitocondrial, los electrones se desplazan del FAD a una proteína de hierro-azufre y después a la *enzima P450*.] FAD, dinucleótido de flavina y adenina; FMN, mononucleótido de flavina; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido.

1. **Sistema mitocondrial:** una función importante del sistema *monooxigenasa del citocromo P450* relacionado con la membrana mitocondrial interna es la biosíntesis de hormonas esteroideas. En los tejidos esteroidógenos, tales como la placenta, los ovarios, los testículos y la corteza suprarrenal, este proceso se utiliza para hidroxilar productos intermedios en la conversión del colesterol en hormonas esteroideas, un proceso que hace a estos compuestos hidrófobos más hidrosolubles (v. pág. 237). El hígado emplea también este sistema en la síntesis de los ácidos biliares (v. pág. 224) y la hidroxilación de colecalciferol a 25-hidroxicolecalciferol (vitamina D_3, v. pág. 386), y el riñón lo utiliza para hidroxilar la vitamina D_3 a su forma 1,25-dihidroxilada, que es biológicamente activa.

2. **Sistema microsómico:** una función extremadamente importante del sistema *monooxigenasa del citocromo P450* microsómico que se encuentra asociado con las membranas de retículo endoplásmico liso (particularmente en el hígado) es la bioinactivación de compuestos extraños (xenobióticos), entre los que se cuentan numerosos fármacos y diversos tóxicos, como los productos del petróleo y pesticidas. Las enzimas *CYP* del sistema microsómico (p. ej., *CYP3A4*) pueden utilizarse para hidroxilar estas toxinas. El objetivo de estas modificaciones es doble. En primer lugar, pueden por sí mismas activar o inactivar un fármaco y, en segundo lugar, aumentar la solubilidad de un compuesto tóxico, facilitando por tanto su excreción en la orina o en las heces. Frecuentemente, sin embargo, el nuevo grupo hidroxilo actuará como un sitio de conjugación con una molécula polar, como el ácido glucurónico (v. pág. 161), que aumentará significativamente la solubilidad del compuesto. [Nota: los polimorfismos (v. pág. 473) de los genes para las enzimas *CYP* pueden llevar a diferencias en el metabolismo de los fármacos.]

D. Fagocitosis leucocitaria

La fagocitosis es la ingestión de microorganismos, partículas extrañas y residuos celulares, mediante endocitocis mediada por receptor, que realizan células como los neutrófilos y los macrófagos (monocitos). Es un mecanismo importante de defensa, en particular cuando se trata de infecciones bacterianas. Los neutrófilos y también los monocitos están armados con mecanismos bactericidas dependientes e independientes del oxígeno.

1. **Mecanismos independientes del oxígeno:** los mecanismos independientes del oxígeno aprovechan los cambios de pH en los fagolisosomas y las enzimas lisosómicas para destruir patógenos.

2. **Sistemas dependientes del oxígeno:** los mecanismos dependientes de oxígeno incluyen las enzimas *NADPH oxidasa* y *mieloperoxidasa (MPO),* que trabajan juntas en la destrucción de bacterias (fig. 13-8). En general, el sistema de la *MPO* es el más potente de los mecanismos bactericidas. La bacteria invasora es reconocida por el sistema inmunitario y atacada por los anticuerpos que la unen a un receptor en una célula fagocítica. Después que ha tenido lugar la interiorización del microorganismo, la *NADPH oxidasa,* que se localiza en la membrana celular de los leucocitos, se activa y reduce O_2 del tejido circundante a superóxido ($O_2^{\bar{\cdot}}$), un radical libre, a medida que se oxida el NADPH. El rápido consumo de O_2 que acompaña a la formación de $O_2^{\bar{\cdot}}$ se conoce como «estallido respiratorio». [Nota: la *NADPH oxidasa* activa es un complejo asociado a la membrana que contiene un flavocitocromo más otros péptidos que se translocan desde el citoplasma tras la activación del leucocito. Los electrones se mueven desde el NADPH hacia el O_2 a través del dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y el hemo, generándose $O_2^{\bar{\cdot}}$. Las deficiencias genéticas raras de la *NADPH oxidasa* causan una enfermedad granulomatosa crónica (EGC) caracterizada por infecciones graves y persistentes y

por la formación de granulomas (áreas nodulares de inflamación) que secuestran las bacterias que no se destruyeron.] A continuación, el $O_2^{\bullet -}$ se convierte en H_2O_2 (una ROS), ya sea de manera espontánea o catalizada por la *superóxido dismutasa.* En presencia de la *MPO,* una enzima lisosómica que contiene hemo, presente dentro del fagolisosoma, el peróxido más iones cloruro se convierten en ácido hipocloroso (HOCl, el principal componente de las lejías domésticas), que mata las bacterias. El peróxido también puede ser reducido parcialmente al radical hidroxilo (OH•), una ROS, o reducirse completamente a agua por acción de la *catalasa* o la *glutatión peroxidasa*. [Nota: las deficiencias de *MPO* no confieren mayor susceptibilidad a la infección porque el peróxido producido por la *NADPH oxidasa* es bactericida.]

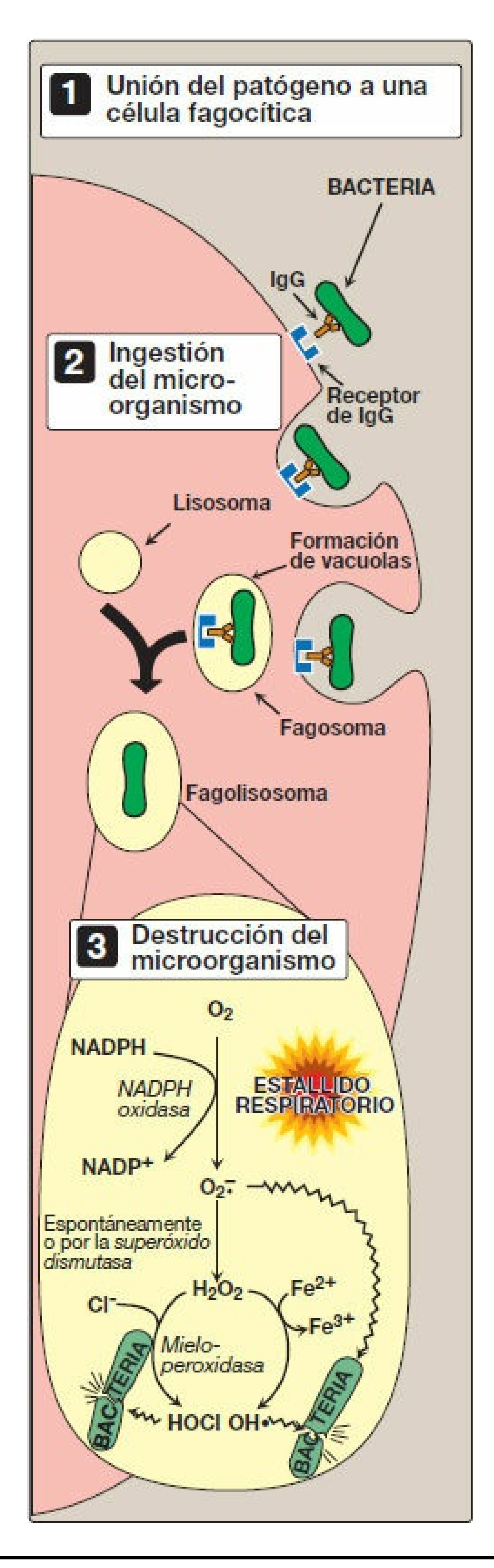


Figura 13-8 Fagocitosis y vía de destrucción microbiana dependiente del oxígeno. IgG, anticuerpo inmunoglobulina G; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido; $O_2^{\bar{\cdot}}$, superóxido; OHCl,

ácido hipocloroso; OH•, radical hidroxilo.

E. Síntesis del óxido nítrico

Se sabe que el óxido nítrico (NO) es un mediador en una gran variedad de sistemas biológicos. El NO es el factor relajante derivado del endotelio, que causa vasodilatación por relajación del músculo liso vascular. El NO también actúa como un neurotransmisor, evita la agregación plaquetaria y desempeña un papel esencial en la función de los macrófagos. El NO tiene una semivida muy corta en los tejidos (3-10 s) porque reacciona con el oxígeno y el superóxido, y se convierte en nitratos y nitritos, incluido peroxinitrito ($O{=}NOO^-$), una especie reactiva de nitrógeno (RNS, *reactive nitrogen species*). [Nota: el NO es un radical libre en forma gaseosa que suele confundirse con el óxido nitroso (N_2O), el «gas de la risa» que se usa como anestésico y que es químicamente estable.]

1. **Síntesis del óxido nítrico:** la arginina, el O_2 y el NADPH son sustratos de la *NO sintasa (NOS)* citosólica (fig. 13-9). El mononucleótido de flavina (FMN), el FAD, el hemo y la tetrahidrobiopterina (v. pág. 268) son coenzimas de la enzima, y el NO y la citrulina son productos de la reacción. Se han identificado tres *NOS,* cada una producto de un gen distinto. Dos son constitutivas (sintetizadas a una velocidad constante), las enzimas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina (v. pág. 133). Se encuentran principalmente en el endotelio *(NOSe)* y el tejido neuronal *(NOSn)* y constantemente producen niveles muy bajos de NO para la vasodilatación y la neurotransmisión. Una enzima inducible independiente de Ca^{2+} *(NOSi)* puede expresarse en muchas células, incluidos los macrófagos y los neutrófilos, como primera defensa contra organismos patógenos. Los inductores específicos de las *NOSi* varían en función del tipo celular y son citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y el interferón γ (IFN-γ), así como endotoxinas bacterianas como el lipopolisacárido (LPS). Se ha demostrado que estos compuestos promueven la síntesis de la *NOSi,* lo que puede provocar la producción de grandes cantidades de NO durante horas o incluso días.

2. **Acciones del óxido nítrico en el endotelio vascular:** el NO es un importante mediador en el control del tono del músculo liso vascular. El NO es sintetizado por la *NOSe* en las células endoteliales y difunde al músculo liso vascular, donde activa la forma citosólica de la *guanilato ciclasa* (también conocida como *guanilil ciclasa*) para formar monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). [Nota: esta reacción es análoga a la formación del AMP cíclico por la *adenilato ciclasa* (v. pág. 94), excepto en que esta *guanilato ciclasa* no está asociada a la membrana.] El aumento resultante del GMPc causa la activación de la *proteína cinasa G,* que fosforila los canales de Ca^{2+} y provoca una disminución de la entrada del Ca^{2+} en las células del músculo liso. Esto reduce la activación de la Ca^{2+}-calmodulina de la *cinasa de las cadenas ligeras de la miosina,* disminuyendo de ese modo la

contracción del músculo liso y favoreciendo la relajación. Los nitratos vasodilatadores, como la nitroglicerina, se metabolizan a NO, que causa la relajación del músculo liso vascular y, por consiguiente, disminuye la presión arterial. Por lo tanto, el NO puede considerarse un nitrovasodilatador endógeno. [Nota: el NO interviene en la erección peneana. El citrato sildenafilo, empleado en el tratamiento de la disfunción eréctil, inhibe la *fosfodiesterasa* que desactiva el GMPc.]

3. **Función del óxido nítrico en la actividad bactericida de los macrófagos:** en macrófagos, la actividad de las *NOSi* suele ser baja, pero la síntesis de la enzima es estimulada considerablemente por el LPS bacteriano y por la liberación de IFN-γ y TNF-α en respuesta a la infección. Los macrófagos activados forman radicales $O_2^{\bar{\bullet}}$ (v. pág. 150), que se combinan con el NO para formar productos intermedios que se descomponen y producen el radical OH• con gran capacidad bactericida.

4. **Otras funciones del óxido nítrico:** el NO es un potente inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria (al activar la vía del GMPc). También está caracterizado como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico.

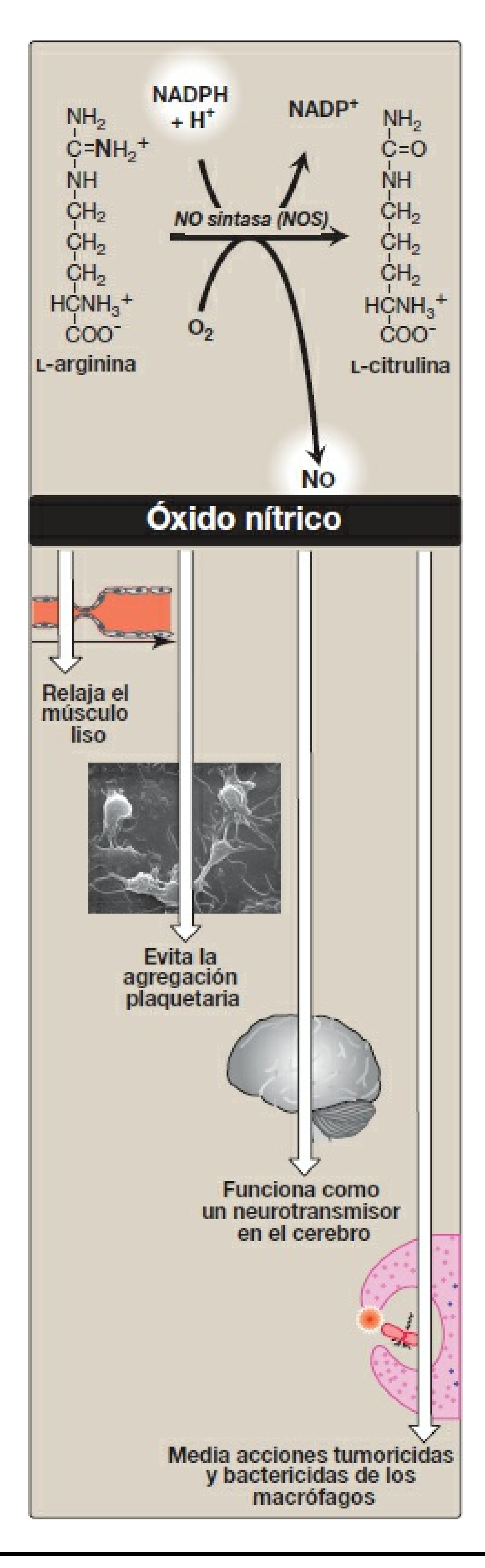


Figura 13-9 Síntesis y algunas de las acciones del óxido nítrico (NO). NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido. [Nota: el mononucleótido de flavina, el dinucleótido de flavina y adenina, el hemo y la tetrahidrobiopterina son otras coenzimas requeridas por la *NOS*.]

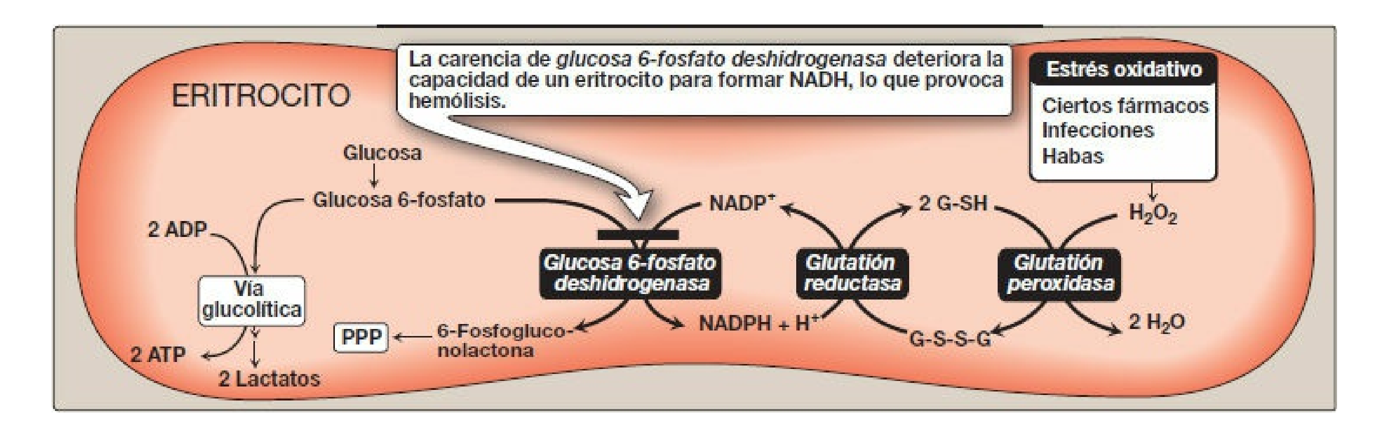


Figura 13-10 Vías del metabolismo de la glucosa 6-fosfato en el eritrocito. G-S-S-G, glutatión oxidado; G-SH, glutatión reducido; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; PPP, vía de las pentosas fosfato.

V. CARENCIA DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA

El carencia de *G6PD* es una enfermedad hereditaria caracterizada por la anemia hemolítica causada por la incapacidad de bioinactivación de los agentes oxidantes. La carencia de *G6PD* es la anomalía enzimática productora de enfermedad más común en los seres humanos; afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo. Esta carencia tiene mayor prevalencia en Oriente Medio, Asia y África tropical y en partes del Mediterráneo. La carencia de *G6PD* está ligada al cromosoma X y constituye, de hecho, una familia de deficiencias causadas por cierto número de mutaciones diferentes en el gen que codifica la *G6PD.* Sólo algunas de las variantes proteínicas producidas causan síntomas clínicos. [Nota: además de anemia hemolítica, una manifestación clínica de la deficiencia de *G6PD* es la ictericia neonatal, que se presenta 1 a 4 días después del nacimiento. La ictericia, que puede ser grave, suele deberse a aumento en la producción de bilirrubina no conjugada (v. pág. 285).] La esperanza de vida de las personas con una forma grave de carencia de *G6PD* se acorta en cierto modo como consecuencia de las complicaciones que surgen de la hemólisis crónica. Este efecto negativo de la carencia de *G6PD* se ha equilibrado en la evolución por una ventaja en la supervivencia: una mayor resistencia al paludismo causado por *Plasmodium falciparum*. [Nota: el rasgo drepanocítico (células falciformes) y la β-talasemia menor también confieren resistencia al paludismo.]

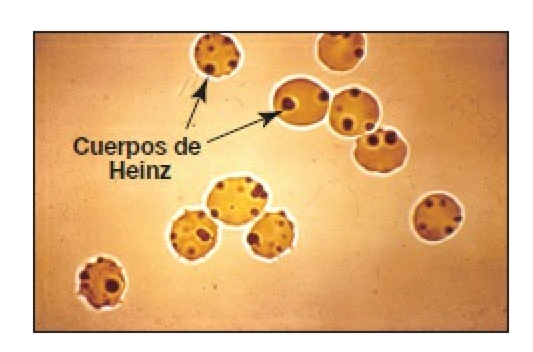


Figura 13-11 Cuerpos de Heinz en los eritrocitos de un paciente con deficiencia de *glucosa 6-fosfato*

deshidrogenasa.

A. Función de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos

La disminución de actividad de la *G6PD* deteriora la capacidad de la célula para formar el NADPH que es esencial para el mantenimiento de las reservas de G-SH. Esto provoca una disminución de la capacidad de bioinactivación de los radicales libres y los peróxidos formados dentro de la célula (fig. 13-10). El G-SH también ayuda a mantener el estado reducido de los grupos sulfhidrilo de las proteínas, entre ellas la hemoglobina. La oxidación de esos grupos sulfhidrilo lleva a la formación de proteínas desnaturalizadas que forman masas insolubles (llamadas cuerpos de Heinz) que se unen a las membranas de los eritrocitos (fig. 13-11). La oxidación añadida de las proteínas de las membranas causa rigidez (menor deformabilidad) de los eritrocitos, que son eliminados de la circulación por los macrófagos en el bazo y el hígado. Aunque la carencia de *G6PD* se presenta en todas las células del individuo afectado, es más grave en los eritrocitos, donde la vía de las pentosas fosfato proporciona el único medio para generar NADPH. Otros tejidos tienen fuentes alternativas de producción de NADPH (como la *malato deshidrogenasa [enzima málica]* dependiente de $NADP^+$, v. pág. 186) que puede mantener reducido el G-SH. El eritrocito no tiene núcleo ni ribosomas y no puede renovar su suministro de la enzima. Por consiguiente, los eritrocitos son particularmente vulnerables a las variantes enzimáticas con menor estabilidad.

Clase	Síntomas clínicos	Actividad enzimática residual
I	Muy graves (anemia hemolítica crónica)	<10%
II	Graves (anemia hemolítica episódica)	<10%
III	Moderados	10-60%
IV	Ninguno	>60%

Figura 13-12 Clasificación de las variantes de la carencia de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)*. [Nota: las mutaciones de clase V (no mostradas) tienen como resultado un exceso de producción de *G6PD*.]

B. Factores desencadenantes en la carencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

La mayoría de los individuos que han heredado una de las muchas mutaciones de la *G6PD* no muestran manifestaciones clínicas (es decir, son asintomáticas). Sin embargo, algunos pacientes con carencia de *G6PD* desarrollan anemia hemolítica si son tratados con un fármaco oxidante, si ingieren habas o contraen una infección grave.

1. **Fármacos oxidantes:** los fármacos que producen anemia hemolítica en pacientes

con deficiencia de *G6PD* se recuerdan mejor con la regla nemotécnica AAA: antibióticos (p. ej., sulfametoxazol y cloramfenicol), antipalúdicos (p. ej., primaquina pero no cloroquina o quinina) y antipiréticos (p. ej., acetanilida pero no paracetamol).

2. **Favismo:** algunas formas de déficit de la *G6PD,* por ejemplo la variante mediterránea, son particularmente sensibles al efecto hemolítico de las habas, un alimento principal en la región mediterránea. El favismo, el efecto hemolítico de la ingestión de habas, no se observa en todos los individuos con déficit de *G6PD,* pero todos los pacientes con favismo tienen déficit de *G6PD.*

3. **Infección:** la infección es el factor más común que desencadena la hemólisis en la carencia de *G6PD.* La respuesta inflamatoria a la infección produce la generación de radicales libres en los macrófagos, que pueden difundir al interior de los eritrocitos y causar daño oxidativo.

C. Propiedades de las variantes de la enzima

Casi todas las variantes de la *G6PD* están causadas por mutaciones puntuales (v. pág. 433) en el gen de la *G6PD.* Algunas mutaciones no alteran la estructura del sitio activo de la enzima y, por tanto, no afectan a la actividad enzimática. Sin embargo, muchas enzimas mutantes muestran propiedades cinéticas alteradas. Por ejemplo, las variantes de la enzima pueden mostrar una menor actividad catalítica, una menor estabilidad o una alteración en su afinidad de unión al $NADP^+$, NADPH o la glucosa 6-fosfato. La gravedad de esta enfermedad suele mostrar relación con la cantidad de actividad enzimática residual en los eritrocitos de los pacientes. Por ejemplo, las variantes pueden clasificarse como se muestra en la figura 13-12. La *G6PD* A^- es el prototipo de la forma moderada (clase III) de la enfermedad. Los eritrocitos contienen una *G6PD* inestable pero cinéticamente normal y la mayor parte de la actividad enzimática aparece en los reticulocitos y los eritrocitos jóvenes (fig. 13-13). Las células más viejas, por consiguiente, tienen el nivel más bajo de actividad enzimática y son las que se eliminan primero en un episodio hemolítico. La *G6PD mediterránea* es el prototipo de una carencia más grave (clase II) en la que la enzima muestra menor estabilidad que da por resultado menor actividad enzimática. Las mutaciones de clase I (poco frecuentes) son las más graves y están asociadas a la anemia no esferocítica crónica, que se presenta incluso en ausencia de estrés oxidativo.

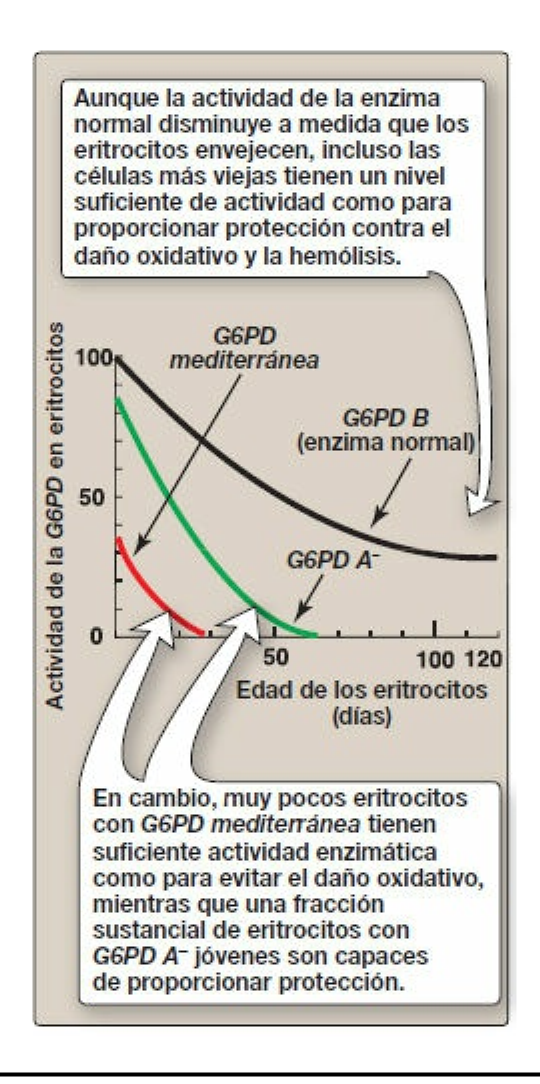


Figura 13-13 Disminución de la actividad de la *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)* eritrocitaria en función de la edad celular para las tres formas de la enzima más frecuentes.

D. Biología molecular de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

La clonación del gen de la *G6PD* y la secuenciación de su ADN (v. pág. 466) permitieron identificar mutaciones que causan el déficit de *G6PD*. Se han identificado más de 400 variedades distintas de *G6PD,* observación que explica los numerosos fenotipos bioquímicos y clínicos que se han descrito. La mayoría de las mutaciones que dan por resultado deficiencia enzimática son mutación de cambio de sentido (v. pág. 433) en la región codificadora. Tanto la *G6PD A⁻* como la *G6PD mediterránea* son enzimas mutantes que difieren de las variantes normales respectivas en un único aminoácido. No se han identificado grandes deleciones ni mutaciones del marco de lectura, lo que sugiere que la ausencia completa de actividad de la *G6PD* es probablemente letal.

VI. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La **vía de las pentosas fosfato** incluye dos reacciones oxidativas irreversibles seguidas por una serie de interconversiones reversibles de azúcar-fosfato (fig. 13-14). No se consume ni se produce directamente ATP en el ciclo. La reducida **porción oxidativa** productora del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) de la vía de las pentosas fosfato es importante para proporcionar equivalentes reductores para la biosíntesis reductora y las reacciones de desintoxicación. En esta parte de la vía, la **glucosa 6-fosfato** se convierte irreversiblemente en **ribulosa 5-fosfato** y se producen **dos NADPH.** La etapa regulada es catalizada por la ***glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),*** que es **inhibida** fuertemente **por el NADPH.** Las **reacciones no oxidativas reversibles** interconvierten azúcares. Esta parte de la vía es la **fuente de ribosa 5-fosfato** necesaria para la síntesis de nucleótidos y de ácidos nucleicos. Como las reacciones son reversibles, pueden ingresar desde la fructosa 6-fosfato y gliceraldehído 3-fosfato (productos intermedios glucolíticos) si se necesita ribosa y está inhibida la *G6PD*. El **NADPH** es una fuente de equivalentes reductores en la **biosíntesis reductora,** tal como la producción de ácidos grasos en el hígado, el tejido adiposo y la glándula mamaria, así como hormonas esteroideas en la placenta, los ovarios, los testículos y la corteza suprarrenal. También lo requieren los eritrocitos para **reducir el peróxido de hidrógeno,** lo que proporciona los equivalentes reductores necesarios para el **glutatión (GSH).** La ***glutatión peroxidasa*** utiliza el GSH para reducir el peróxido a agua. El glutatión oxidado (G-S-S-G) producido se reduce por medio de la ***glutatión reductasa,*** que usa el NADPH como fuente de electrones. El NADPH proporciona equivalentes reductores para el **sistema *monooxigenasa del citocromo P450*** mitocondrial **,** que se usa para producir **hormonas esteroideas** en tejidos esteroidógenos, **síntesis de ácidos biliares** en el hígado y **activación de la vitamina D en hígado y riñones.** El sistema microsómico utiliza NADPH para **destoxificar** compuestos ajenos (xenobióticos), como fármacos y diversos contaminantes. El NADPH proporciona los equivalentes reductores para los fagocitos en el proceso de eliminación de microorganismos invasores. La ***NADPH oxidasa*** usa el oxígeno molecular y los electrones del NADPH para producir **radicales superóxido,** que, a su vez, pueden convertirse en peróxido, por acción de la *superóxido dismutasa.* La ***mieloperoxidasa*** cataliza la formación de ácido hipocloroso, bactericida, a partir de iones peróxido y cloruro. Un raro defecto genético en la *NADPH oxidasa* causa **enfermedad granulomatosa crónica,** caracterizada por infecciones graves y persistentes y formación de granulomas. Se necesita NADPH para la síntesis de **óxido nítrico (NO),** un radical libre gaseoso importante que causa **vasodilatación** al relajar el músculo liso vascular, actúa como un **neurotransmisor,** evita la **agregación plaquetaria** y contribuye a la **actividad bactericida de los macrófagos.** El NO se obtiene a partir de arginina y O_2 por medio de tres *NO sintasas (NOS)* dependientes de NADPH. Las isoenzimas endotelial *(NOSe)* y neuronal *(NOSn)* producen constantemente niveles muy bajos de NO para la

vasodilatación y la neurotransmisión, respectivamente. La isoenzima inducible *(NOSi)* produce grandes cantidades de NO para la defensa contra organismos patógenos. La **deficiencia de *G6PD*** altera la capacidad de la célula para formar el NADPH esencial para el mantenimiento de las reservas de GSH. Las células más afectadas son los **eritrocitos** porque no cuentan con fuentes adicionales de NADPH. La deficiencia de *G6PD* es una **enfermedad ligada al cromosoma X** que se caracteriza por **anemia hemolítica** causada por la producción de radicales libres y peróxidos tras la administración de **fármacos oxidantes,** la ingestión de **habas** o las **infecciones** graves. El grado de anemia depende de la cantidad de enzima residual. Las variedades de la clase I, las más graves (y las menos frecuentes), se relacionan con **anemia hemolítica no esferocítica crónica.** Los bebés con deficiencia de *G6PD* pueden sufrir **ictericia neonatal.**

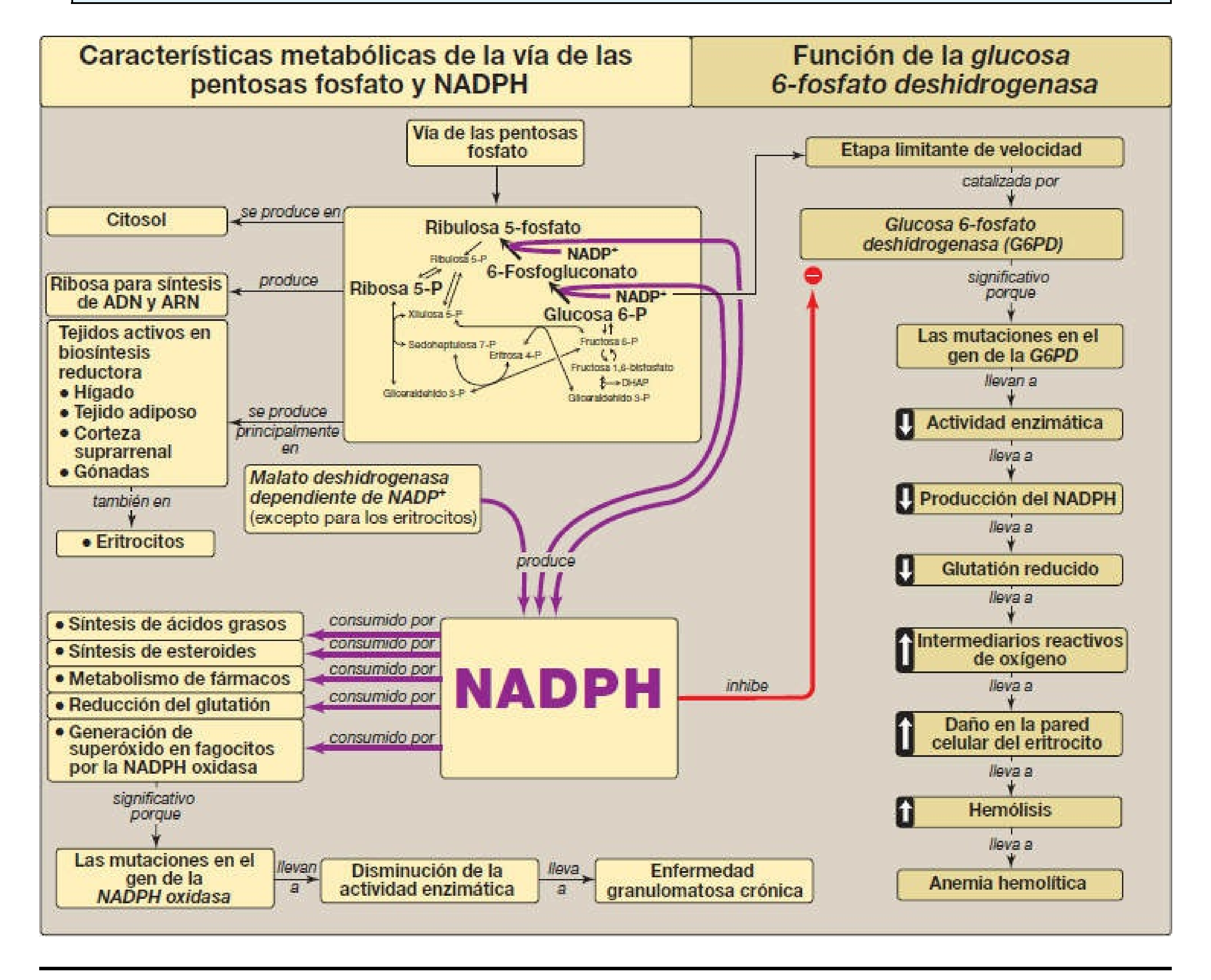


Figura 13-14 Mapa conceptual de la vía de las pentosas fosfato y el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH).

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

13.1 Al prepararse para viajar a una zona de India donde el paludismo resistente a cloroquina es endémico, un joven recibe la administración profiláctica de primaquina. Poco después sufre una enfermedad hemolítica debida a una deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. ¿De cuál de las siguientes una concentración inferior a la normal es consecuencia de la deficiencia enzimática y la causa subyacente de la hemólisis?

A. Glucosa 6-fosfato.

B. Forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina.

C. Forma reducida de glutatión.

D. Ribosa 5-fosfato.

Respuesta correcta = C. El glutatión (GSH) es esencial para la integridad de los eritrocitos, y es mantenido en su forma funcional (reducida) por la glutatión reductasa dependiente del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH). El NADPH se genera en la parte oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. Los individuos con carencia de la enzima iniciadora y regulada, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), de esta vía tienen menor capacidad de generar NADPH, y por tanto menor capacidad de mantener funcional al GSH. Cuando se tratan con un fármaco oxidante, como la primaquina, algunos pacientes con carencia de G6PD experimentan anemia hemolítica. La primaquina no afecta a los valores de glucosa 6-fosfato. El dinucleótido de nicotinamida y adenina no se produce en la vía de las pentosas fosfato ni se usa como coenzima de la GSH reductasa.

13.2 El choque séptico, un estado de insuficiencia circulatoria aguda caracterizada por hipotensión arterial persistente (tensión arterial baja) y perfusión orgánica insuficiente resistente a la reposición de líquidos, se debe a una respuesta inflamatoria grave a la infección bacteriana. La tasa de mortalidad es elevada y se relaciona con alteraciones en la concentración de óxido nítrico. ¿Qué afirmación concerniente al choque séptico es más probablemente correcta?

A. La activación de la óxido nítrico sintasa endotelial produce un aumento del óxido nítrico.

B. La mortalidad elevada es resultado de la semivida prolongada del óxido nítrico.

C. La lisina, la fuente de nitrógeno para la síntesis de óxido nítrico, es desaminada por las bacterias.

D. La causa de la hipotensión es la superproducción de óxido nítrico por parte de una enzima independiente del calcio.

booksmedicos.org

Respuesta correcta = D. La superproducción del óxido nítrico (NO) de vida corta (no prolongada) por la óxido nítrico sintasa inducible (NOSi), independiente del calcio, causa un exceso de vasodilatación que lleva a la hipotensión. La NOS utiliza arginina, no lisina, como fuente de nitrógeno. La enzima endotelial (NOSe) es constitutiva y produce concentraciones bajas a velocidad constante.

13.3 A un sujeto al que recientemente se le ha prescrito un fármaco (atorvastatina) para reducir los niveles de colesterol se le recomienda que limite el consumo de zumo de pomelo (toronja), porque la ingesta elevada del zumo provoca supuestamente una mayor concentración del fármaco en el torrente circulatorio, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios. La atorvastatina es un sustrato para la enzima del citocromo P450 CYP3A4, y el zumo de pomelo inhibe la enzima. ¿Qué afirmación relativa a la enzima del citocromo P450 es probablemente más correcta?

A. Acepta electrones del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) reducido.

B. Cataliza la hidroxilación de moléculas hidrófobas.

C. Se diferencia de la óxido nítrico sintasa en que contiene un grupo hemo.

D. Actúa junto con una oxidasa.

Respuesta correcta = B. Las enzimas P450 hidroxilan compuestos hidrófobos, lo que los hace más solubles en agua. El dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) de la vía de las pentosas fosfato es el electrón dador. Los electrones son transferidos en primer lugar a las coenzimas de la citocromo P450 reductasa y después a la enzima P450. Tanto las enzimas P450 como las enzimas óxido nítrico sintasa contienen grupo hemo.

13.4 En pacientes de sexo masculino hemicigóticos para la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa ligada al cromosoma X, las consecuencias fisiopatológicas son más aparentes en los eritrocitos que en otras células como las del hígado. ¿Cuál de las siguientes explicaciones es la más razonable de esta respuesta distinta?

A. El exceso de glucosa 6-fosfato en el hígado, pero no en los eritrocitos, puede canalizarse al glucógeno, evitándose así la afectación celular.

B. Las células hepáticas, al contrario que los eritrocitos, cuentan con mecanismos alternativos para abastecer el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido para mantener la integridad celular.

C. Puesto que los eritrocitos carecen de mitocondria, la producción de ATP necesaria para mantener la integridad celular depende exclusivamente de la derivación de glucosa 6-fosfato a la vía de las pentosas fosfato.

D. En los eritrocitos, al contrario que en las células hepáticas, la actividad de la glucosa 6-fosfatasa reduce la concentración de glucosa 6-fosfato, lo cual es causa

de afectación celular.

Respuesta correcta = B. La afectación celular está directamente relacionada con la menor capacidad de la célula para regenerar el glutatión reducido, para el cual se requieren grandes cantidades de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH), y los eritrocitos carecen de otros medios que no sean la vía de las pentosas para generar NADPH. El producto es menor (NADPH), no aumenta el sustrato (glucosa 6-fosfato), éste es el problema. Los eritrocitos no tienen glucosa 6-fosfatasa. La vía de las pentosas fosfato no genera ATP.

13.5 Un grupo prostético esencial de varias enzimas del metabolismo deriva de la vitamina tiamina. ¿La determinación de la actividad de qué enzima de los eritrocitos debería utilizarse para determinar el estado de la tiamina en el organismo?

Los eritrocitos no tienen mitocondria y, por lo tanto, no contienen enzimas que requieran pirofosfato de tiamina (TPP) mitocondrial, tales como piruvato deshidrogenasa. No obstante, contienen transcetolasa que requiere TPP citosólico, cuya actividad puede utilizarse para valorar el estado de la tiamina.

Glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas

14

I. VISIÓN GENERAL DE LOS GLUCOSAMINOGLUCANOS

Los glucosaminoglucanos (GAG) son grandes complejos de cadenas de heteropolisacáridos con carga negativa. Están asociados generalmente con una pequeña cantidad de proteína («proteína nuclear»), formando los proteoglucanos constituidos, normalmente, por hasta un 95 % de hidratos de carbono. [Nota: esto es en comparación con las glucoproteínas, que están constituidas principalmente por proteínas con una variable (pero generalmente pequeña) cantidad de hidratos de carbono (v. pág. 165).] Los GAG tienen una capacidad especial para unir grandes cantidades de agua y producir así la matriz gelatinosa que constituye la base de la sustancia fundamental del organismo, que, junto con proteínas estructurales fibrosas como colágeno, elastina y fibrilina-1, y proteínas adhesivas como la fibronectina, constituyen la matriz extracelular (MEC). Los GAG hidratados sirven como un soporte flexible para la MEC al interactuar con las proteínas estructurales y adhesivas, y como un tamiz molecular, al influir en el movimiento de materiales a través de la MEC. Las propiedades lubricantes, viscosas de las secreciones mucosas también son consecuencia de la presencia de GAG, lo que indujo la denominación original de estos compuestos como mucopolisacáridos.

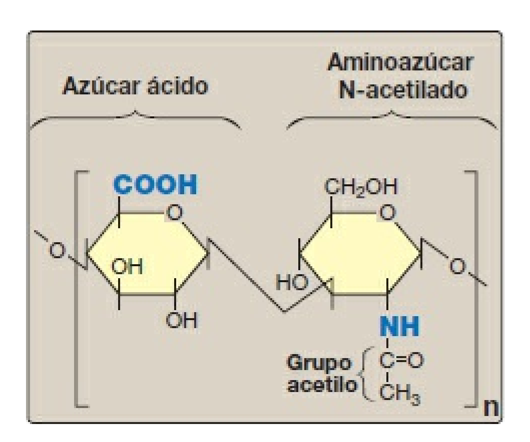


Figura 14-1 Unidad de disacárido de repetición.

II. ESTRUCTURA DE LOS GLUCOSAMINOGLUCANOS

Los GAG son largas cadenas no ramificadas de heteropolisacáridos, compuestas por unidades de disacáridos repetidas [azúcar ácido-aminoazúcar]$_n$ (fig. 14-1). [Nota: la única

excepción es el sulfato de queratán, en el que está presente la galactosa en vez de azúcar ácido.] El aminoazúcar es la D-glucosamina o la D-galactosamina, en las cuales el grupo amino suele estar acetilado, lo que elimina su carga positiva. El aminoazúcar puede también estar sulfatado en el carbono 4 o 6 o en un nitrógeno no acetilado. El azúcar ácido es el ácido D-glucurónico o su epímero en C-5, el ácido L-idurónico (fig. 14-2). Estos azúcares ácidos contienen grupos carboxilo que están cargados negativamente a pH fisiológico y, junto con los grupos sulfato, dan a los glucosaminoglucanos su naturaleza fuertemente negativa.

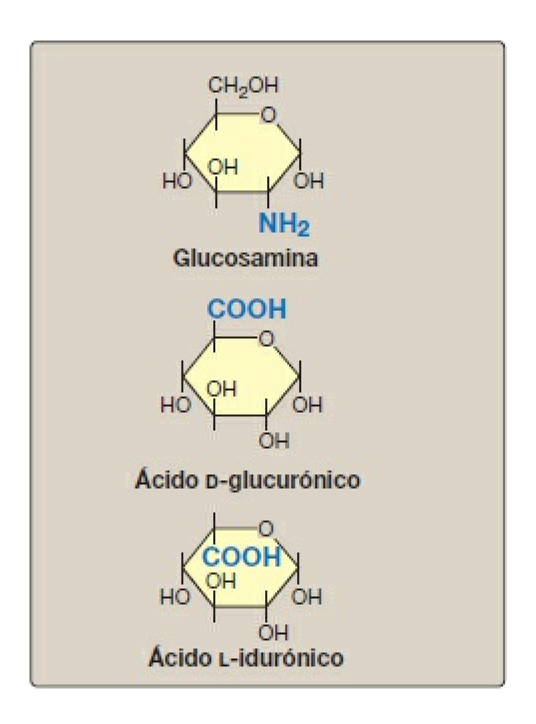


Figura 14-2 Algunas unidades de monosacáridos que se encuentran en los glucosaminoglucanos.

A. Relación entre estructura y función de los glucosaminoglucanos

Por su gran cantidad de cargas negativas, estas cadenas de heteropolisacáridos tienden a extenderse en disolución. Se repelen unas a otras y están rodeadas por una corteza de moléculas de agua. Cuando se acercan, «deslizan» unas sobre otras, como se repelerían dos imanes con la misma polaridad. Esto produce la consistencia «resbalosa» de las secreciones mucosas y del líquido sinovial. Cuando se comprime una disolución de GAG, el agua «sale» y fuerza a los GAG a ocupar un volumen más pequeño. Cuando se libera la compresión, los GAG vuelven a su volumen original, hidratado, por la repulsión de sus cargas negativas. Esta propiedad contribuye a la elasticidad del líquido sinovial y del humor vítreo del ojo (fig. 14-3).

B. Clasificación de los glucosaminoglucanos

Las seis clases principales de GAG se dividen según la composición monomérica, el tipo de enlaces glucosídicos y el grado y la localización de las unidades sulfato. En la figura 14-4 se ilustra la estructura de los GAG y su distribución en el organismo.

Todos los GAG menos el ácido hialurónico son sulfatados y están unidos covalentemente a una proteína, formando monómeros de proteglucano.

C. Proteoglucanos

Los proteoglucanos se encuentran en la MEC y en la superficie externa de las células.

1. **Estructura de los monómeros de proteoglucano:** un monómero de proteoglucano que se encuentra en el cartílago está constituido por una proteína nuclear a la que están unidas covalentemente hasta 100 cadenas de GAG lineales. Estas cadenas, que pueden estar compuestas cada una por hasta 200 disacáridos, se extienden desde la proteína nuclear y permanecen separadas unas de otras por la repulsión de cargas. La estructura resultante recuerda a una «escobilla para limpiar biberones» (fig. 14-5). En los proteoglucanos del cartílago, las especies de GAG son el sulfato de condroitina y el sulfato de queratán. [Nota: en la actualidad, los proteoglucanos se agrupan en familias génicas que codifican proteínas centrales como características estructurales en común. La familia del agrecán (agrecán, versecán, neurocán y brevicán), que abunda en el cartílago, es un ejemplo.]
2. **Unión entre la cadena de hidratos de carbono y la proteína:** esta unión se establece más a menudo a través de un trihexósido (galactosa-galactosa-xilosa) y un resto de serina, respectivamente. Se forma un enlace O– entre la xilosa y el grupo hidroxilo de la serina (fig. 14-6).
3. **Agregados de proteoglucanos:** los monómeros de proteoglucano se asocian con una molécula de ácido hialurónico para formar agregados de proteoglucanos. La asociación no es covalente, pero se produce principalmente a través de interacciones iónicas entre la proteína nuclear y el ácido hialurónico. La asociación se estabiliza por medio de otras pequeñas proteínas llamadas proteínas de unión (fig. 14-7).

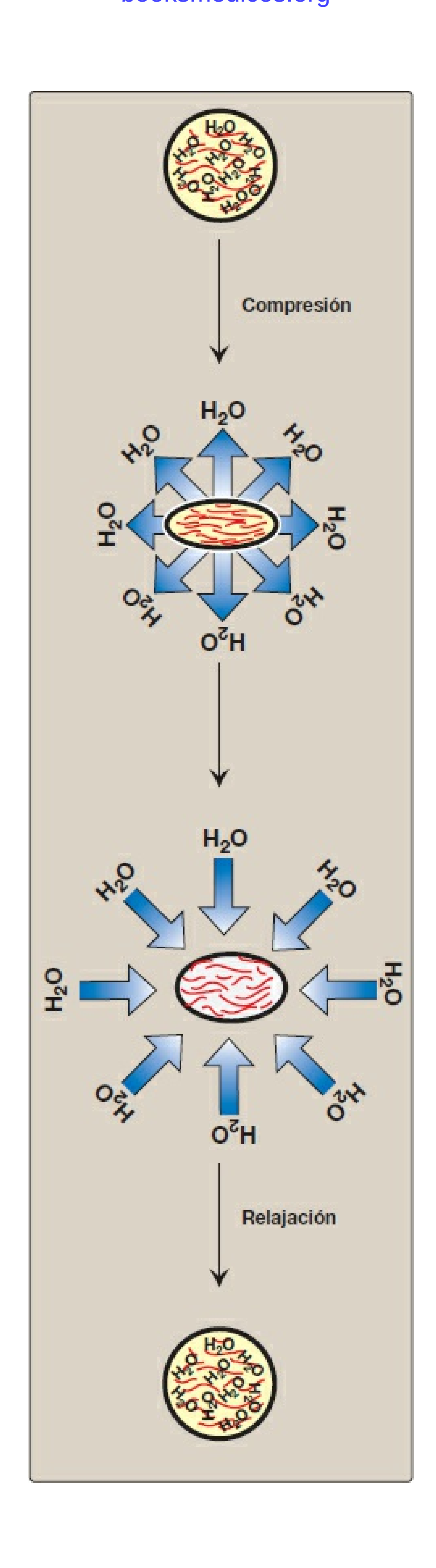

Compresión
Relajación

Figura 14-3 Elasticidad de los glucosaminoglucanos.

III. SÍNTESIS DE LOS GLUCOSAMINOGLUCANOS

Las cadenas de heteropolisacáridos se alargan mediante adición secuencial de azúcares ácidos y aminoazúcares alternos donados por sus difosfato de uridina (UDP)-derivados. Las reacciones están catalizadas por una familia de *glucosiltransferasas* específicas. La síntesis de los GAG es análoga a la del glucógeno (v. pág. 126) excepto en que los GAG son producidos para su exportación de la célula. Su síntesis tiene lugar, por consiguiente, principalmente en el aparato de Golgi y no en el citosol.

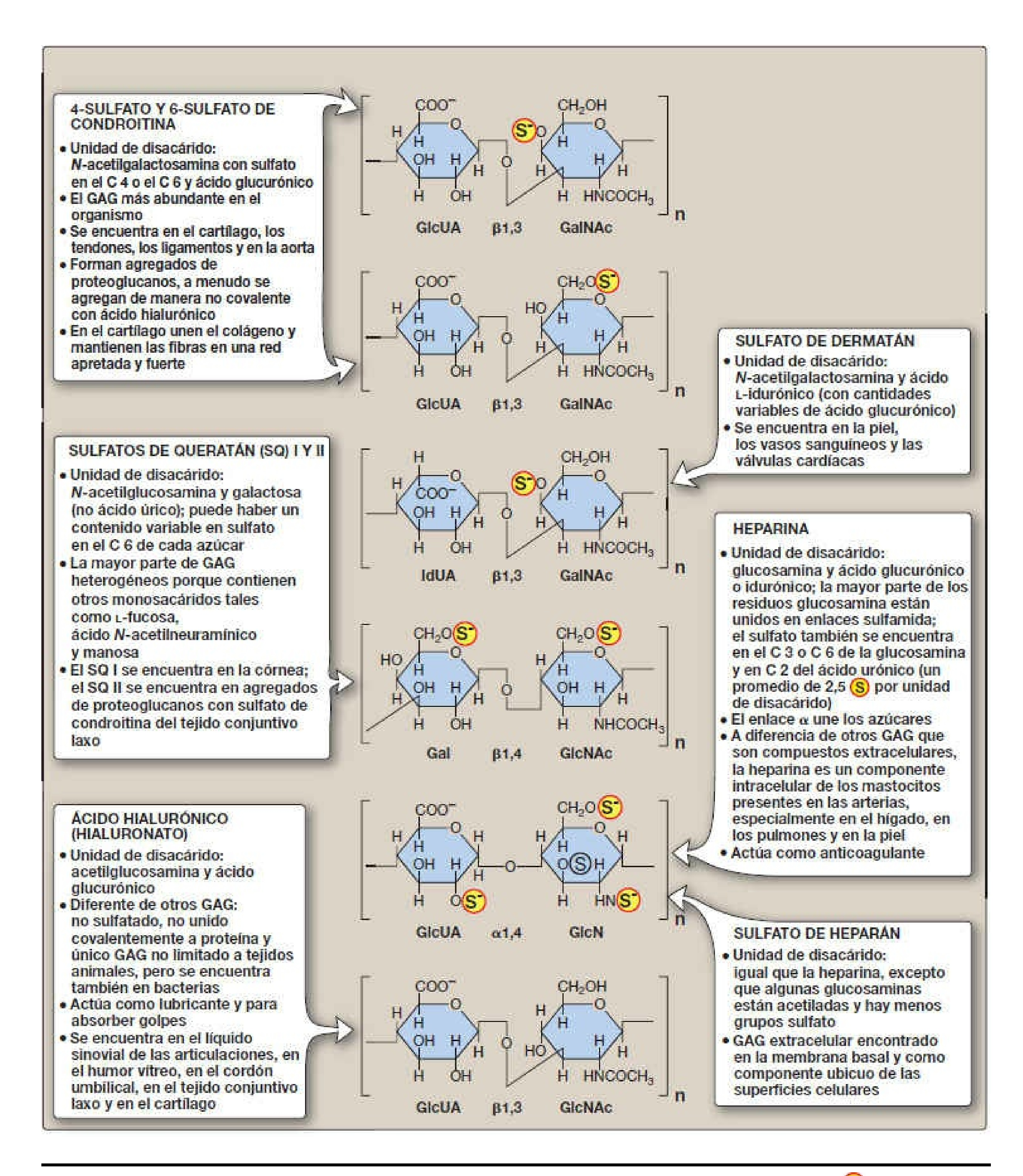


Figura 14-4 Estructura y distribución de los glucosaminoglucanos (GAG). Los grupos sulfato (S) se muestran en todas las posiciones posibles. Gal, galactosa; GalNAc, *N*-acetilgalactosamina; GlcN, glucosamina; GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; GlcUA, ácido glucurónico; IdUA, ácido idurónico.

A. Síntesis de los aminoazúcares

Los aminoazúcares son componentes esenciales de los GAG, las glucoproteínas y los

glucolípidos, y se encuentran también en algunos antibióticos. La vía sintética de los aminoazúcares es muy activa en los tejidos conjuntivos, donde hasta un 20 % de la glucosa pasa a través de esta vía.

1. ***N*-acetilglucosamina y *N*-acetilgalactosamina:** el monosacárido fructosa 6-fosfato es el precursor de la *N*-acetilglucosamina (GlcNAc), la *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) y de los ácidos siálicos, entre ellos el ácido *N*-acetilneuramínico (NANA). En cada uno de estos azúcares se reemplaza un grupo hidroxilo del precursor por un grupo amino donado por la glutamina (fig. 14-8). [Nota: los grupos amino están casi siempre acetilados.] Los UDP-derivados de la GlcNAc y la GalNAc se sintetizan por reacciones análogas a las descritas para la síntesis de la UDP-glucosa (v. pág. 126). Estos azúcares nucleotídicos constituyen las formas activadas de los monosacáridos que pueden utilizarse para alargar las cadenas de hidratos de carbono.

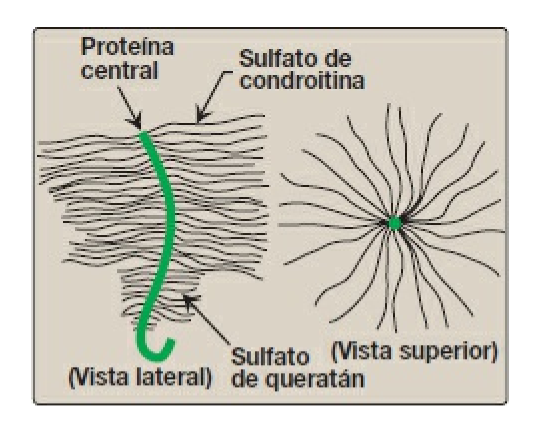


Figura 14-5 Modelo de «escobilla para limpiar biberones» de un monómero de proteoglucanos del cartílago.

2. **Ácido *N*-acetilneuramínico:** el NANA, un monosacárido ácido de 9 carbonos, es un miembro de la familia de los ácidos siálicos, cada uno de los cuales está acetilado en un sitio diferente. Estos compuestos se encuentran habitualmente como residuos de hidratos de carbono terminales de las cadenas oligosacáridas laterales de las glucoproteínas, los glucolípidos, o, menos a menudo, los GAG. Los carbonos y nitrógenos del NANA provienen de la *N*-acetilmanosamina y del fosfoenolpiruvato (un producto intermedio en la vía glucolítica; v. pág. 102). [Nota: antes de que pueda añadirse el NANA a un oligosacárido en crecimiento, debe convertirse en su forma activa reaccionando con el trifosfato de citidina (CTP). La enzima *CMP-NANA sintasa* cataliza la reacción. Éste es el único azúcar de nucleótido en el metabolismo humano en el que el nucleótido transportador es un monofosfato.]

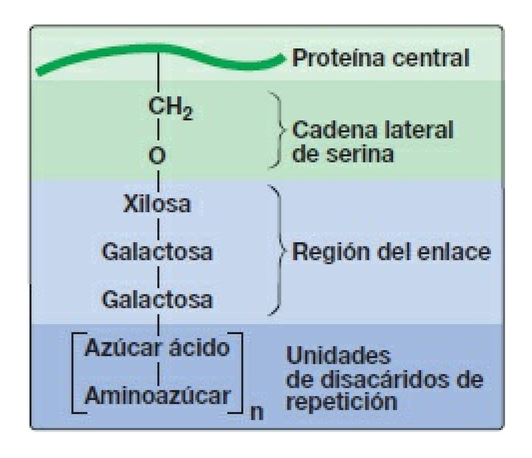


Figura 14-6 Región del enlace de los glucosaminoglucanos.

B. Síntesis de los azúcares ácidos

El ácido D-glucurónico, cuya estructura es la de la glucosa con un carbono 6 oxidado ($–CH_2OH \rightarrow –COOH$), y su epímero en C-5, el ácido L-idurónico, son componentes esenciales de los GAG. El ácido glucurónico es también necesario en reacciones de bioinactivación de una serie de compuestos insolubles, como la bilirrubina (v. pág. 282), los esteroides y numerosos fármacos, entre ellos las estatinas (v. pág. 224). En plantas y mamíferos (excepto en cobayas y primates, los seres humanos inclusive), el ácido glucurónico actúa como precursor del ácido ascórbico (vitamina C). La vía del ácido urónico también proporciona un mecanismo por medio del cual la D-xilulosa de la dieta puede entrar en las vías metabólicas centrales.

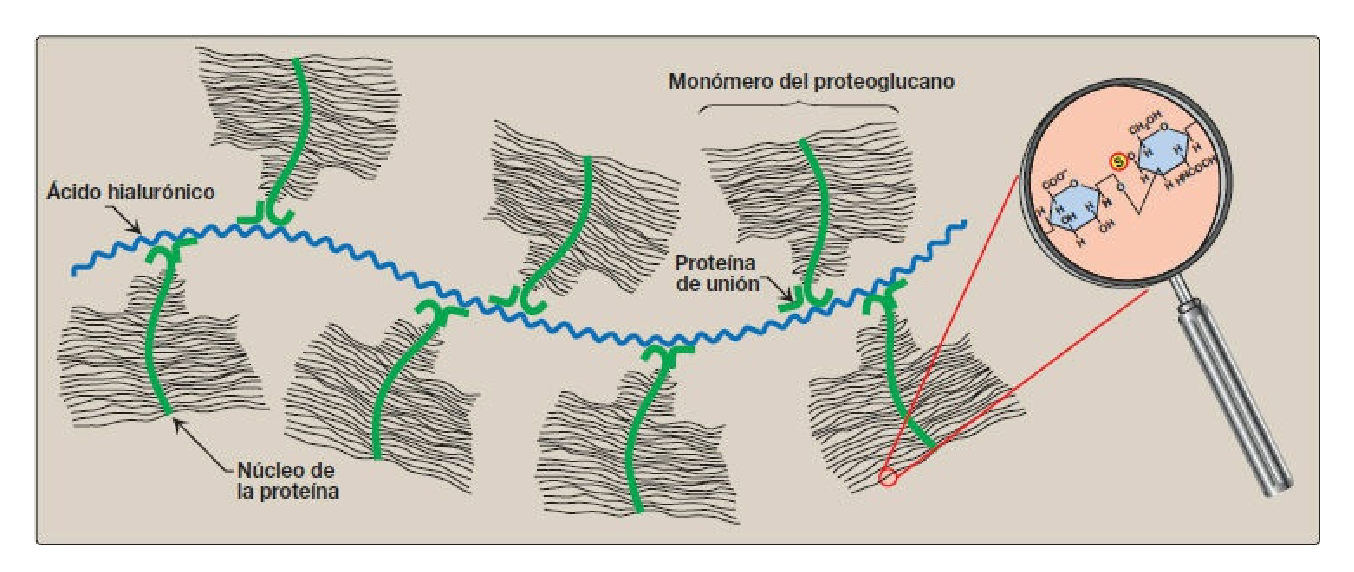


Figura 14-7 Agregado de proteoglucanos.

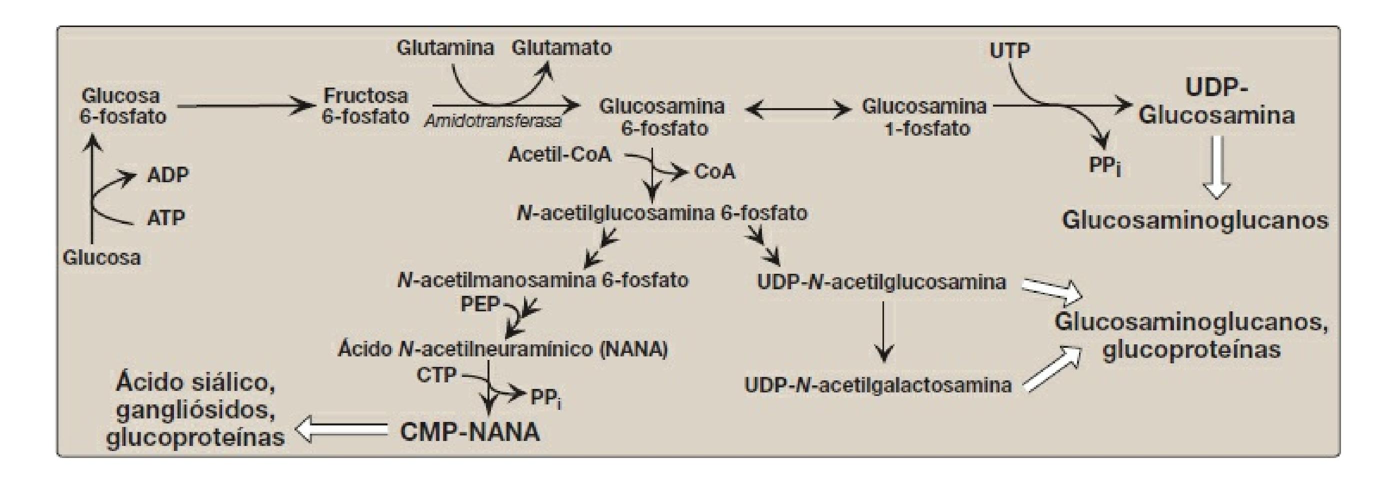


Figura 14-8 Síntesis de los aminoazúcares. CMP, monofosfato de citidina; CoA, coenzima A; CTP, trifosfato de citidina; PEP, fosfoenolpiruvato; PP$_i$, pirofosfato; UDP, difosfato de uridina; UTP, trifosfato de uridina.

1. **Ácido glucurónico:** el ácido glucurónico puede obtenerse de la dieta en pequeñas cantidades, y también de la degradación lisosómica de los GAG o de la glucosa 6-fosfato a través de la vía del ácido urónico. El producto final del metabolismo del ácido glucurónico en los seres humanos es la D-xilulosa 5-fosfato, que puede entrar en la vía de las pentosas fofosfato y producir los productos intermedios glucolíticos gliceraldehído 3-fosfato y fructosa 6-fosfato (fig. 14-9; v. también fig. 13-2, pág. 146). La forma activa del ácido glucurónico que dona el azúcar en la síntesis de los GAG y otras reacciones de glucuronidación es el ácido UDP-glucurónico, que se produce por oxidación de la UDPglucosa (fig. 14-10).
2. **Síntesis del ácido L-idurónico:** la síntesis de los residuos de ácido L-idurónico se produce tras la incorporación del ácido D-glucurónico en la cadena de hidratos de carbono. La *iduronosil 5-epimerasa* causa la epimerización del D-azúcar al L-azúcar.

C. Síntesis de la proteína central

La proteína central es sintetizada por ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) y dirigida a la luz del RER. A continuación es glucosilada por *glucosiltransferasas* unidas a la membrana y localizadas en el aparato de Golgi.

D. Síntesis de la cadena de hidratos de carbono

La formación de la cadena carbohidratada comienza por la síntesis de una corta región de unión en la proteína nuclear en la que se iniciará la síntesis de la cadena de hidratos de carbono. La región de unión más común se forma por la transferencia de una xilosa desde la UDP-xilosa hasta el grupo hidroxilo de una serina (o una treonina) catalizada por la *xilosiltransferasa*. A continuación se añaden 2 moléculas de galactosa, que completan el trihexósido. Esto va seguido de la adición secuencial alterna de los azúcares ácidos y los aminoazúcares (fig. 14-11) y la epimerización de algunos residuos de D-glucuronilo en L-iduronilo.

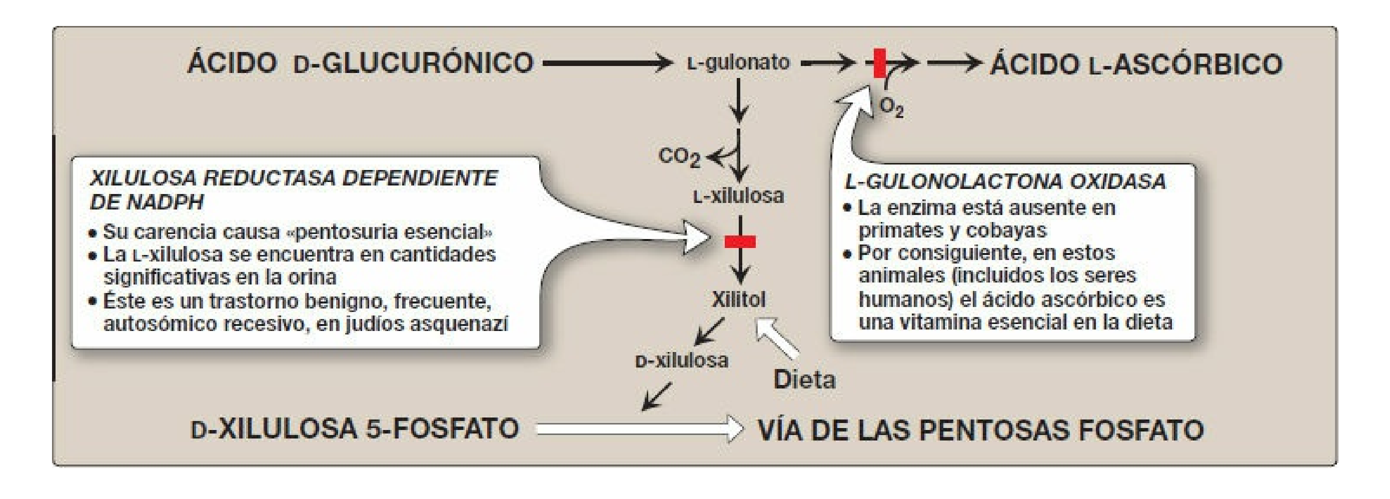


Figura 14-9 Metabolismo del ácido glucurónico. NADPH, forma reducida del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

E. Adición de los grupos sulfato

La sulfatación de GAG se produce una vez que se ha incorporado a la cadena en crecimiento el monosacárido concreto que se debe sulfatar. La fuente del sulfato es el 3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato (PAPS, una molécula de monofosfato de adenosina con un grupo sulfato unido al 5'-fosfato). La reacción de sulfatación es catalizada por *sulfotransferasas*. [Nota: en la fig. 14-11 se muestra un ejemplo de la síntesis de un GAG sulfatado, el sulfato de condroitina.] El PAPS es también el dador de azufre en la síntesis de los glucoesfingolípidos (v. pág. 210).

> Un defecto en la sulfatación de las cadenas de glucosaminoglucanos en crecimiento provoca uno de varios trastornos autosómicos recesivos, las condrodistrofias, que afectan al desarrollo adecuado y al mantenimiento del sistema esquelético.

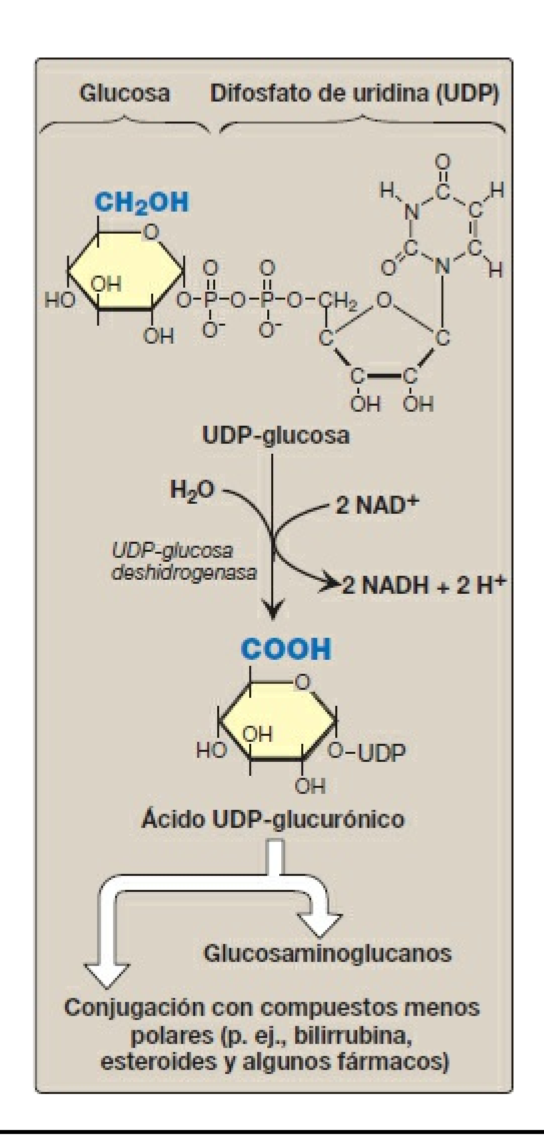


Figura 14-10 Oxidación de la UDP-glucosa a ácido UDP-glucurónico. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

IV. DEGRADACIÓN DE LOS GLUCOSAMINOGLUCANOS

Los GAG se degradan en los lisosomas, los cuales contienen enzimas hidrolíticas que son más activas a un pH de aproximadamente 5. Por tanto, como grupo, estas enzimas se denominan *hidrolasas ácidas.* [Nota: el pH bajo óptimo es un mecanismo protector que evita que las enzimas destruyan la célula en caso de pasar al citosol donde el pH es neutro.] La semivida de los GAG varía entre minutos y meses y depende del tipo de GAG y de su localización en el cuerpo.

A. Fagocitosis de los glucosaminoglucanos extracelulares

Como los GAG son compuestos extracelulares o se encuentran en la superficie celular, primero deben ser rodeados por una invaginación de la membrana celular (fagocitosis), formando una vesícula en cuyo interior se degradarán los GAG. Esta vesícula se funde con un lisosoma y se forma una única vesícula digestiva en la que se

degradan eficazmente los GAG (v. pág. 150 para más información sobre la fagocitosis).

B. Degradación lisosómica de los glucosaminoglucanos

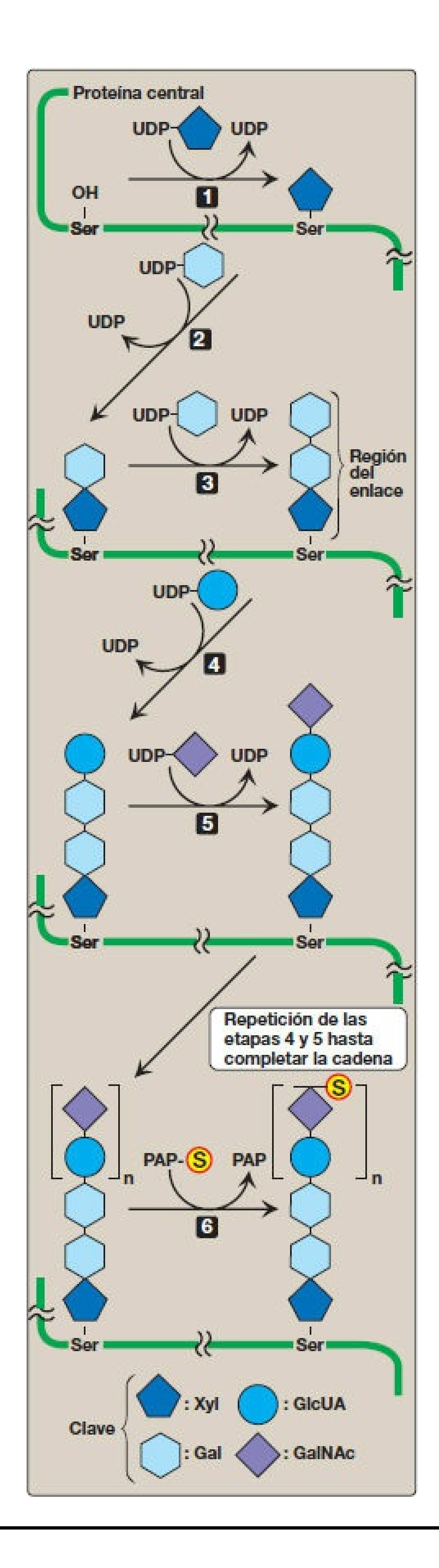
La degradación lisosómica de los GAG precisa una gran cantidad de *hidrolasas ácidas* para lograr la digestión completa. En primer lugar, las *endoglucosidasas* escinden las cadenas de polisacáridos, produciendo oligosacáridos. La degradación ulterior de los oligosacáridos se produce de manera secuencial desde el extremo no reductor de cada cadena (v. pág. 127): el último grupo (sulfato o azúcar) añadido durante la síntesis es el primer grupo eliminado (por *sulfatasas* o *exoglucosidasas*). En la figura 14-12 se muestran ejemplos de algunas de estas enzimas y los enlaces que hidrolizan. [Nota: las *endoglucosidasas* y las *exoglucosidasas* también intervienen en la degradación lisosómica de las glucoproteínas (v. pág. 170) y los glucolípidos (v. pág. 210). La carencia de estas enzimas causa la acumulación de hidratos de carbono parcialmente degradados, lo que provoca afectación tisular.]

> La deficiencia múltiple de *sulfatasa* es una enfermedad poco frecuente del almacenamiento lisosómico en la que todas las *sulfatasas* son no funcionales debido a una alteración en la formación de formilglicina, un derivado aminoacídico necesario en el sitio activo para que tenga lugar la actividad enzimática.

V. MUCOPOLISACARIDOSIS

Las mucopolisacaridosis son trastornos hereditarios (1 de cada 25 000 nacimientos) causados por carencia de cualquiera de las *hidrolasas* lisosómicas necesarias para la degradación de sulfato de heparán, sulfato de dermatán o ambos (v. fig. 14-12). Son clínicamente progresivos y se caracterizan por la acumulación lisosómica de GAG en diversos tejidos, lo que provoca síntomas variados, como deformidades esqueléticas y de la matriz extracelular y discapacidad intelectual. La herencia es autosómica recesiva en todos excepto el síndrome de Hunter, que está ligado al cromosoma X. Los niños que son homocigotos para una de estas enfermedades son aparentemente normales en el momento del nacimiento, y luego se produce un deterioro gradual. En los casos graves, se produce la muerte durante la infancia. No existe cura en la actualidad. La degradación lisosómica incompleta de los GAG causa la presencia de oligosacáridos en la orina. Estos fragmentos pueden utilizarse para diagnosticar las mucopolisacaridosis específicas mediante identificación de la estructura presente en el extremo no reductor del oligosacárido, ya que ese residuo hubiera sido el sustrato de la enzima que falta. El diagnóstico se confirma midiendo el nivel celular de las *hidrolasas* lisosómicas del paciente. Se ha recurrido a los trasplantes de médula ósea y de sangre del cordón umbilical, en los que los macrófagos trasplantados producen las enzimas que degradan

los GAG, para tratar los síndromes de Hurler y de Hunter con resultados poco satisfactorios. El tratamiento de restitución enzimática existe para ambos síndromes pero no evita la afectación neurológica.



Proteína central
UDP
UDP
OH
1
Ser
Ser
UDP
UDP
2
UDP
UDP
3
Región del enlace
Ser
Ser
UDP
UDP
4
UDP
UDP
5
Ser
Ser
Repetición de las etapas 4 y 5 hasta completar la cadena
S
n
PAP-S
PAP
6
n
Ser
Ser
Clave
: Xyl
: GlcUA
: Gal
: GalNAc

Figura 14-11 Síntesis del sulfato de condroitina.

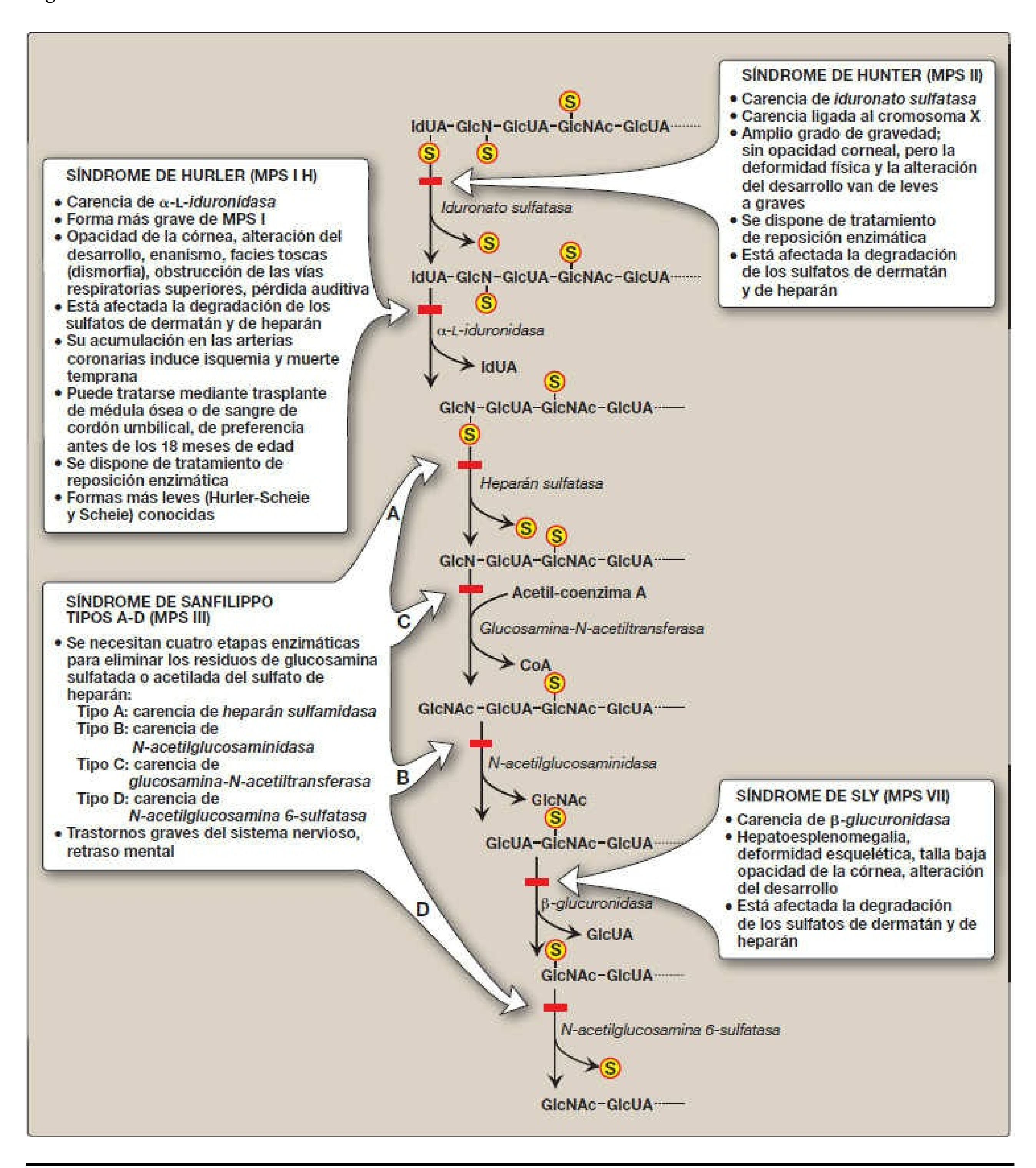


Figura 14-12 Degradación del glucosaminoglucano sulfato de heparán por acción de las enzimas lisosómicas. Se indican los sitios de carencia enzimática en algunas mucopolisacaridosis (MPS) representativas. [Nota: las deficiencias en la degradación de sulfato de queratán causan el síndrome de Morquio, A y B. Las deficiencias en la degradación del sulfato de dermatán causan el síndrome de Maroteaux-Lamy.] GalNAc, *N*-acetilgalactosamina; GlcN, glucosamina; GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; GlcUA, ácido glucurónico; IdUA, ácido idurónico; S, sulfato.

VI. VISIÓN GENERAL DE LAS GLUCOPROTEÍNAS

Las glucoproteínas son proteínas a las que están unidos oligosacáridos de manera covalente. Se diferencian de los proteoglucanos en que la longitud de la cadena de hidratos de carbono en las glucoproteínas es relativamente corta (normalmente una longitud de 2-10 residuos de azúcar, aunque pueden ser más largas), mientras que en los GAG de los proteoglucanos puede ser muy larga (v. pág. 157). Además, mientras que los GAG tienen unidades de disacáridos que se repiten, los hidratos de carbono de las glucoproteínas carecen de repeticiones en serie. Las cadenas de hidratos de carbono de las glucoproteínas suelen estar ramificadas en vez de ser lineales y pueden estar o no cargadas negativamente. Las glucoproteínas contienen cantidades muy variables de hidratos de carbono, pero menos que en los GAG. Por ejemplo, menos del 4 % de la masa de la inmunoglobulina IgG corresponde a hidratos de carbono, mientras que la glucoproteína gástrica humana (mucina) contiene más del 80 %. Las glucoproteínas unidas a la membrana participan en una gran variedad de fenómenos celulares, entre ellos el reconocimiento de la superficie celular (por otras células, hormonas y virus), la antigenicidad de la superficie celular (como los antígenos de los grupos sanguíneos) y como componentes de la MEC y de las mucinas del tubo digestivo y el sistema urogenital, donde actúan como lubricantes biológicos protectores. Además, casi todas las proteínas globulares presentes en el plasma humano son glucoproteínas, aunque la albúmina es una excepción. (V. un resumen de algunas de las funciones de las glucoproteínas en la fig. 14-13.) [Nota: la glucosilación es la modificación postraduccional más frecuente de las proteínas.]

VII. ESTRUCTURA DE LOS OLIGOSACÁRIDOS

Los componentes oligosacáridos de las glucoproteínas son generalmente heteropolímeros ramificados compuestos principalmente por D-hexosas, con la adición en algunos casos del ácido neuramínico (una nonosa) y L-fucosa, una 6-desoxihexosa.

A. Estructura del enlace entre el hidrato de carbono y la proteína

El oligosacárido puede estar unido a través de un enlace N– o un enlace O– (v. pág. 86). En el primer caso, la cadena del azúcar está unida al grupo amida de una cadena lateral de asparagina, y en el último caso, al grupo hidroxilo de una cadena lateral de serina o de treonina. [Nota: en el caso del colágeno, hay un enlace O– entre la galactosa o la glucosa y el grupo hidroxilo de la hidroxilisina (v. pág. 47).]

B. Oligosacáridos con enlaces N– y O–

Una glucoproteína puede contener sólo un tipo de enlace glucosídico (enlace N– u O–glucosídico) o bien ambos dentro de la misma molécula.

1. **Oligosacáridos con enlaces O–:** los oligosacáridos con enlaces O– pueden tener uno o más de una gran diversidad de azúcares organizados en un patrón lineal o

ramificado. Muchos oligosacáridos con enlaces O– se encuentran en las glucoproteínas extracelulares o como componentes de las glucoproteínas de membrana. Por ejemplo, los oligosacáridos con enlaces O– en la superficie de los eritrocitos proporcionan los determinantes ABO de los grupos sanguíneos.

2. **Oligosacáridos con enlaces N–:** los oligosacáridos con enlaces N– pertenecen a dos grandes clases: oligosacáridos complejos y oligosacáridos ricos en manosa. Ambos contienen el mismo núcleo de pentasacárido que se muestra en la figura 14-14, pero los oligosacáridos complejos contienen un grupo diverso de otros azúcares, por ejemplo GlcNAc, GalNAc, L-fucosa y NANA, mientras que los oligosacáridos ricos en manosa contienen principalmente manosa.

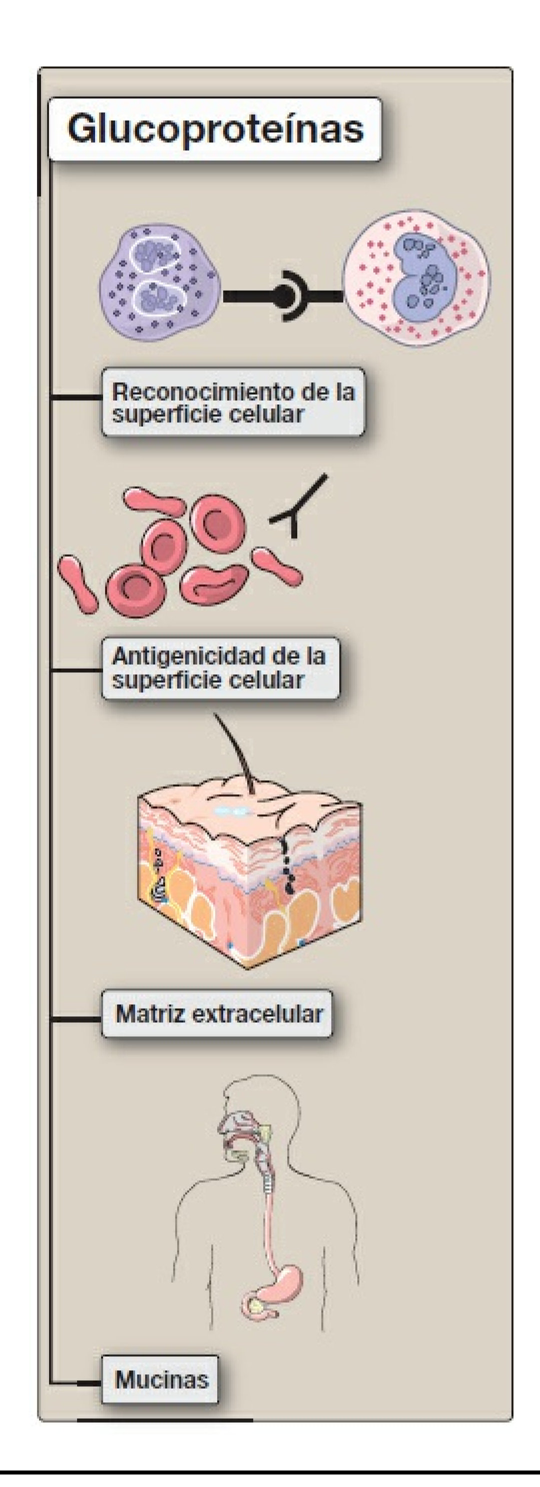


Figura 14-13 Funciones de las glucoproteínas.

VIII. SÍNTESIS DE LAS GLUCOPROTEÍNAS

Las proteínas que tienen como destino funcionar en el citoplasma se sintetizan en ribosomas libres en el citosol. Sin embargo, las proteínas, incluidas las glucoproteínas, que tienen como destino las membranas celulares o los lisosomas, o que van a ser exportadas de la célula, se sintetizan en los ribosomas unidos al RER. Estas proteínas contienen secuencias señal específicas que actúan como «marcadores de dirección»

moleculares, que dirigen las proteínas a sus destinos adecuados. Una secuencia hidrófoba N-terminal dirige inicialmente estas proteínas al RER, lo que permite la expulsión del polipéptido en crecimiento al interior de la luz reticular. A continuación las proteínas son transportadas mediante vesículas secretoras hacia el complejo de Golgi, que actúa como centro de clasificación (fig. 14-15). Aquí las glucoproteínas que van a ser segregadas de la célula (o van a dirigirse a los lisosomas) se empaquetan en vesículas que se fusionan con la membrana celular (o lisosómica) y liberan su contenido. Aquellas destinadas a convertirse en componentes de la membrana celular se integran en la membrana de Golgi, que se cierra y forma vesículas que integran a la membrana celular sus glucoproteínas unidas a membrana. [Nota: de esta manera las glucoproteínas de membrana se orientan con la porción de hidratos de carbono en la parte exterior de la célula (v. fig. 14-15).]

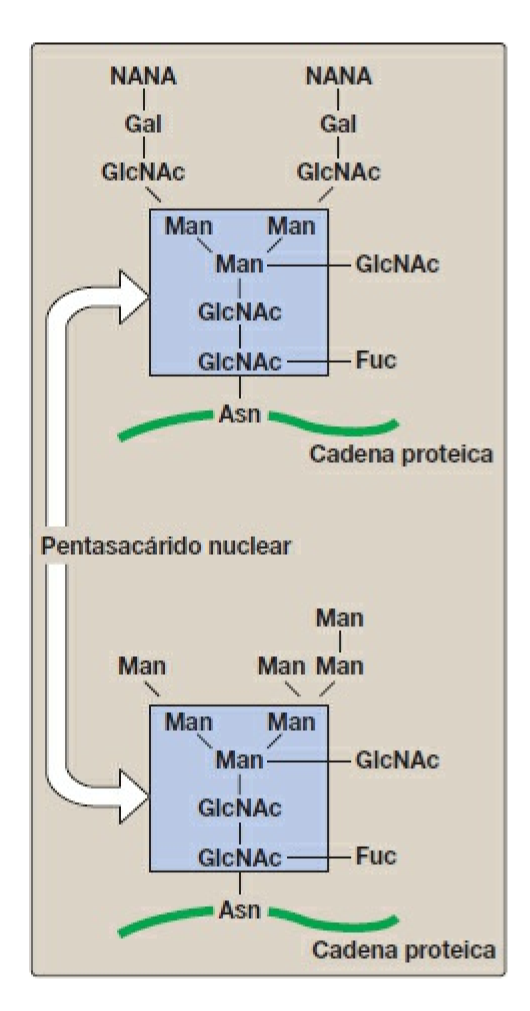


Figura 14-14 Oligosacáridos complejos *(arriba)* y ricos en manosa *(abajo)*. [Nota: los miembros de cada clase contienen el mismo núcleo de pentasacárido.] Asn, asparagina; Fuc, fucosa; Gal, galactosa; GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; Man, manosa; NANA, ácido *N*-acetilneuramínico.

A. Hidratos de carbono componentes de las glucoproteínas

Los precursores de los hidratos de carbono componentes de las glucoproteínas son

azúcares de nucleótido, que incluyen la UDP-glucosa, la UDP-galactosa, la UDP-GlcNAc y la UDP-GalNAc. Además, pueden donar azúcares a la cadena en crecimiento el difosfato de guanosina (GDP)-manosa, la GDP-L-fucosa (que se sintetiza a partir de la GDP-manosa) y el ácido CMP-NANA. [Nota: cuando está presente el NANA, el oligosacárido tiene carga negativa a pH fisiológico.] Los oligosacáridos están unidos covalentemente a grupos R de aminoácidos específicos de la proteína, donde la estructura tridimensional de la proteína determina si se glucosila o no un grupo R de un aminoácido específico.

B. Síntesis de los glucósidos con enlaces O–

La síntesis de los glucósidos con enlaces O– es muy similar a la de los GAG (v. pág. 158). En primer lugar, se sintetiza sobre el RER la proteína a la que se unirán los oligosacáridos, que se introduce en la luz reticular. La glucosilación comienza con la transferencia de una GalNAC (desde la UDP-GalNAC) a un grupo R de una serina o treonina específicas.

1. **Papel de las glucosiltransferasas:** las *glucosiltransferasas* responsables de la síntesis gradual de los oligosacáridos están unidas a las membranas del aparato de Golgi. Actúan en un orden específico, sin utilizar un molde, como es necesario para la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas (v. sección VI), sino reconociendo como sustrato adecuado la estructura real del oligosacárido en crecimiento.

C. Síntesis de los glucósidos con enlaces N–

La síntesis de los glucósidos con enlaces N– se produce en la luz del RER, y requiere la participación de la forma fosforilada del dolicol (pirofosfato de dolicol), un lípido de la membrana del RE (fig. 14-16). El producto inicial se procesa en el RE y el aparato de Golgi.

1. **Síntesis del oligosacárido unido al dolicol:** en primer lugar, como ocurre con los glucósidos con enlaces O–, se sintetiza la proteína en el RER y entra en su luz. Sin embargo, esta proteína no es glucosilada con azúcares individuales, sino que se construye primero un oligosacárido unido al lípido. Esta última estructura está constituida por dolicol (un lípido de membrana del RE de 80 a 100 carbonos de longitud) unido a través de un enlace pirofosfato a un oligosacárido que contiene *N*-GlcNAc, manosa y glucosa. Los azúcares que se irán añadiendo sucesivamente al dolicol por acción de las *glucosiltransferasas* ligadas a la membrana son: primero la *N*-GlcNAc, seguida de la manosa y de la glucosa (v. fig. 14-16). Todo el oligosacárido de 14 azúcares es transferido desde el dolicol hasta la amida (N) de una asparagina de la proteína por glucosilar por acción de una *proteínaoligosacárido transferasa* presente en el RE. [Nota: la tunicamicina inhibe la N-glucosilación.]

Los trastornos congénitos de la glucosilación son síndromes causados

principalmente por alteraciones en la N-glucosilación de las proteínas, bien en el ensamblaje de los oligosacáridos (de tipo I) o en el procesamiento (de tipo II).

2. **Procesamiento final de los oligosacáridos con enlaces N–:** tras la incorporación a la proteína, el oligosacárido con enlace N– se procesa mediante la eliminación de residuos manosilo y glucosilo específicos a medida que la glucoproteína se desplaza por el RER. Por último, las cadenas de oligosacáridos se completan en el aparato de Golgi mediante la adición de una diversidad de azúcares (p. ej., la *N*-GlcNAc, la *N*-GalNAc y otras manosas, y posteriormente la fucosa o el NANA como grupos terminales) para producir una glucoproteína compleja. De manera alternativa, no siguen procesándose de modo que dejan cadenas ramificadas que contienen manosa en una glucoproteína rica en manosa (v. fig. 14-16). El destino final de las glucoproteínas con enlaces N– es el mismo que el de las glucoproteínas con enlaces O– (p. ej., pueden ser liberadas por la célula o convertirse en parte de una membrana celular). Además, las glucoproteínas con enlaces N– pueden ser atacadas por los lisosomas. [Nota: la glucosilación no enzimática de las proteínas se conoce como glicación (v. pág. 345).]

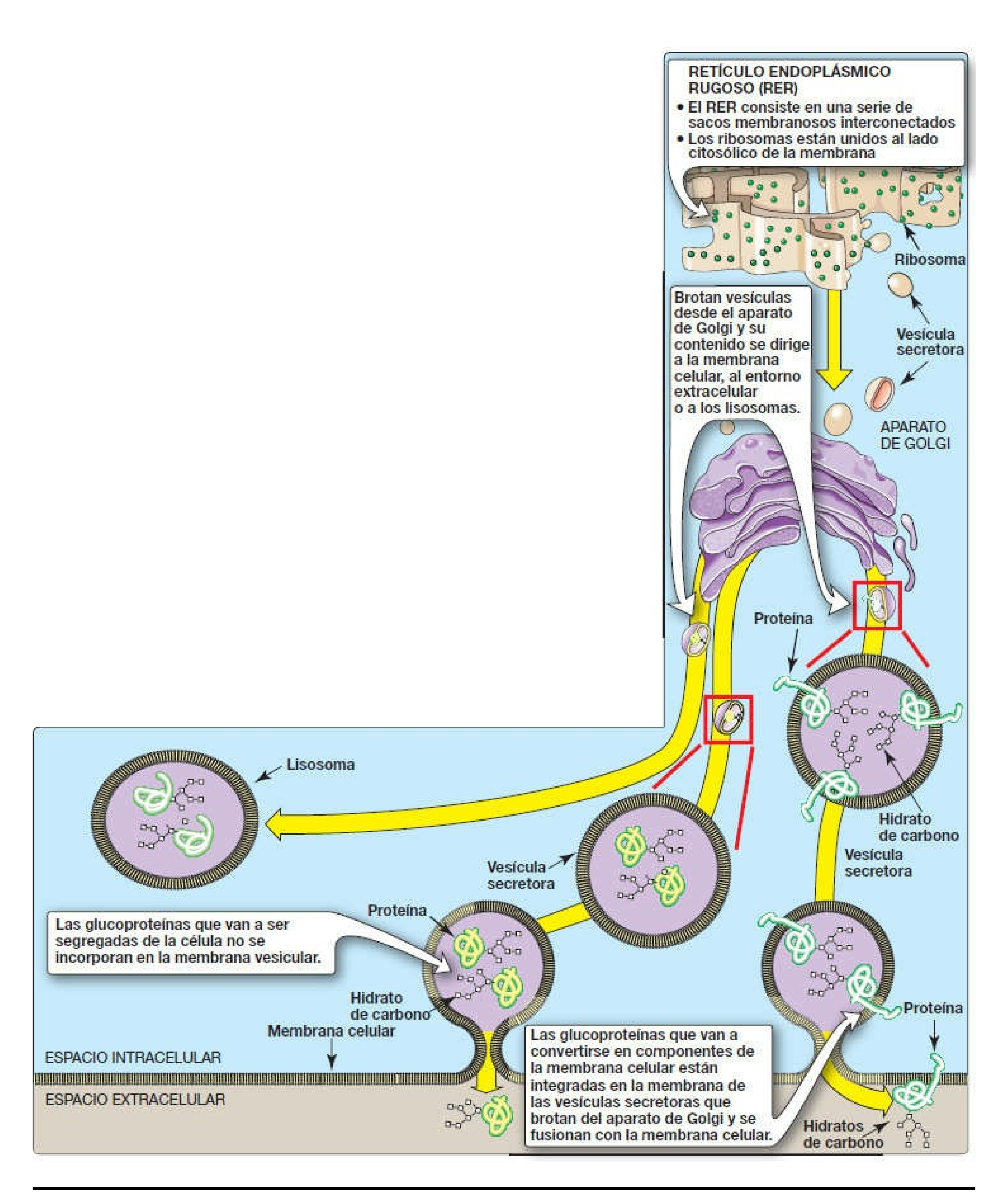


Figura 14-15 Transporte de las glucoproteínas a través del aparato de Golgi y su posterior liberación o incorporación en un lisosoma o en la membrana celular.

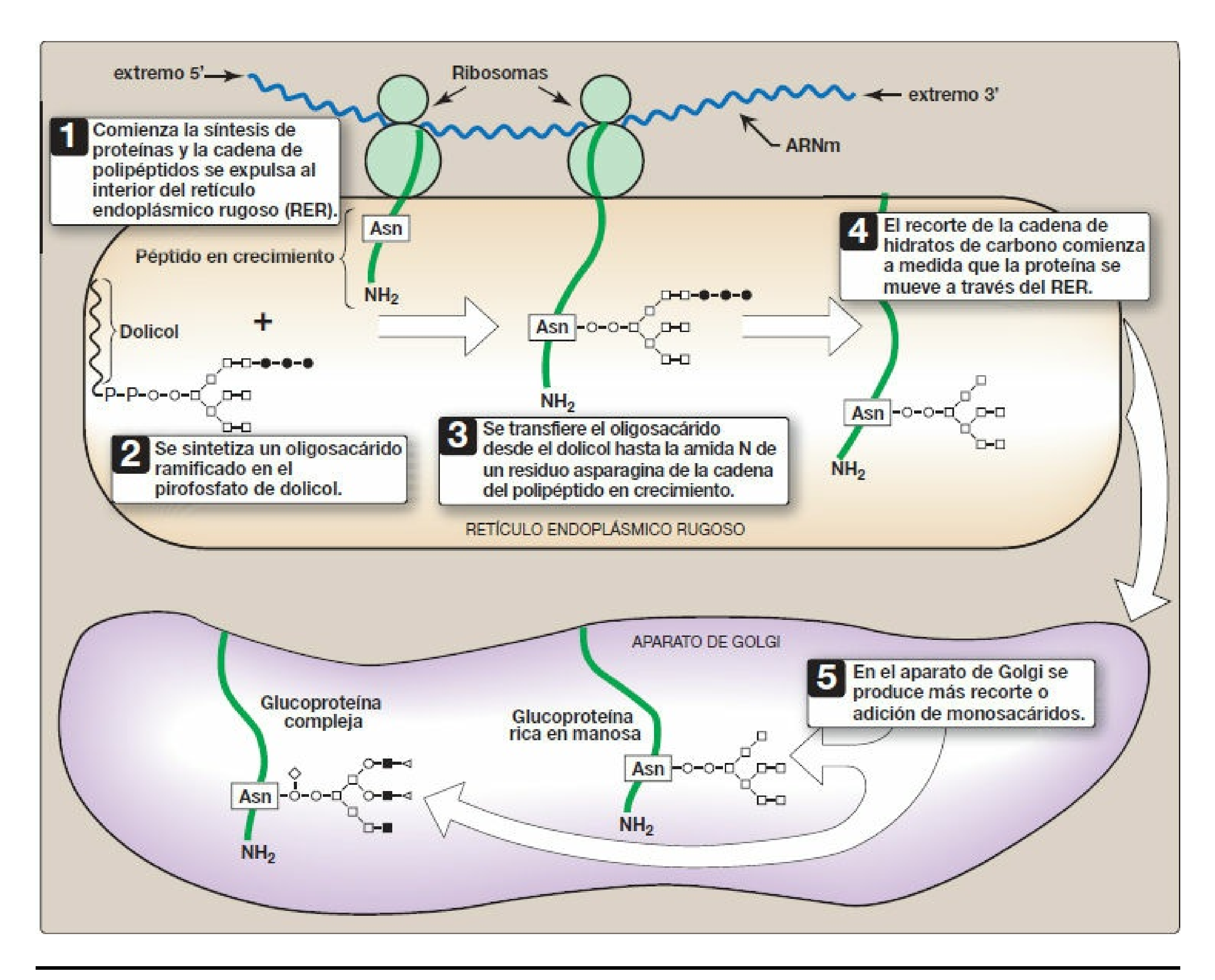


Figura 14-16 Síntesis de las glucosaminas con enlaces N. ○ = *N*-acetilglucosamina; □ = manosa; ● = glucosa; ■ = *N*-acetilgalactosamina; ◇ o ◁ = grupo terminal (fucosa o ácido *N*-acetilneuramínico. ARNm, ARN mensajero; Asn, asparagina.

3. **Enzimas destinadas a los lisosomas:** las glucoproteínas con enlaces N– procesadas a través del aparato de Golgi pueden fosforilarse en el carbono 6 de uno o más residuos manosilo específicos. Los receptores de manosa 6-fosfato, localizados en el aparato de Golgi, unen los residuos de manosa 6-fosfato de estas enzimas destinatarias, que entonces se empaquetan en vesículas y se envían a los lisosomas. La enfermedad de las células I es una enfermedad poco frecuente del almacenamiento lisosómico en el que las *hidrolasas ácidas* que se encuentran normalmente en los lisosomas están ausentes, lo que desencadena una acumulación de sustratos normalmente degradados por esas enzimas [Nota: la enfermedad de células I se denomina de esa manera por los grandes cuerpos de inclusión que se observan en las células de los pacientes con la enfermedad.] Además, se encuentra gran cantidad de enzimas lisosómicas en el plasma y en la orina de los pacientes, lo que indica una deficiencia del proceso de dirección hacia los lisosomas (más que la vía sintética de estas enzimas). Los sujetos con una enfermedad de las células I

carecen de la *fosfotransferasa* necesaria para fosforilar los residuos de manosa de las posibles enzimas lisosómicas, lo que provoca la secreción de enzimas (por defecto) en lugar de que éstas sean atacadas por vesículas lisosómicas (fig. 14-17). La enfermedad de células I se caracteriza por alteraciones esqueléticas reducidas a limitación del movimiento articular, rasgos faciales (dismórficos) y alteración psicomotora grave. [Nota: puesto que la enfermedad celular I tiene características comunes a las mucopolisacaridosis y las esfingolipidosis (v. pág. 211), se denomina mucolipidosis.] Actualmente no tiene cura y suele ser a mortal hacia los 10 años de edad debido a complicaciones cardiopulmonares.

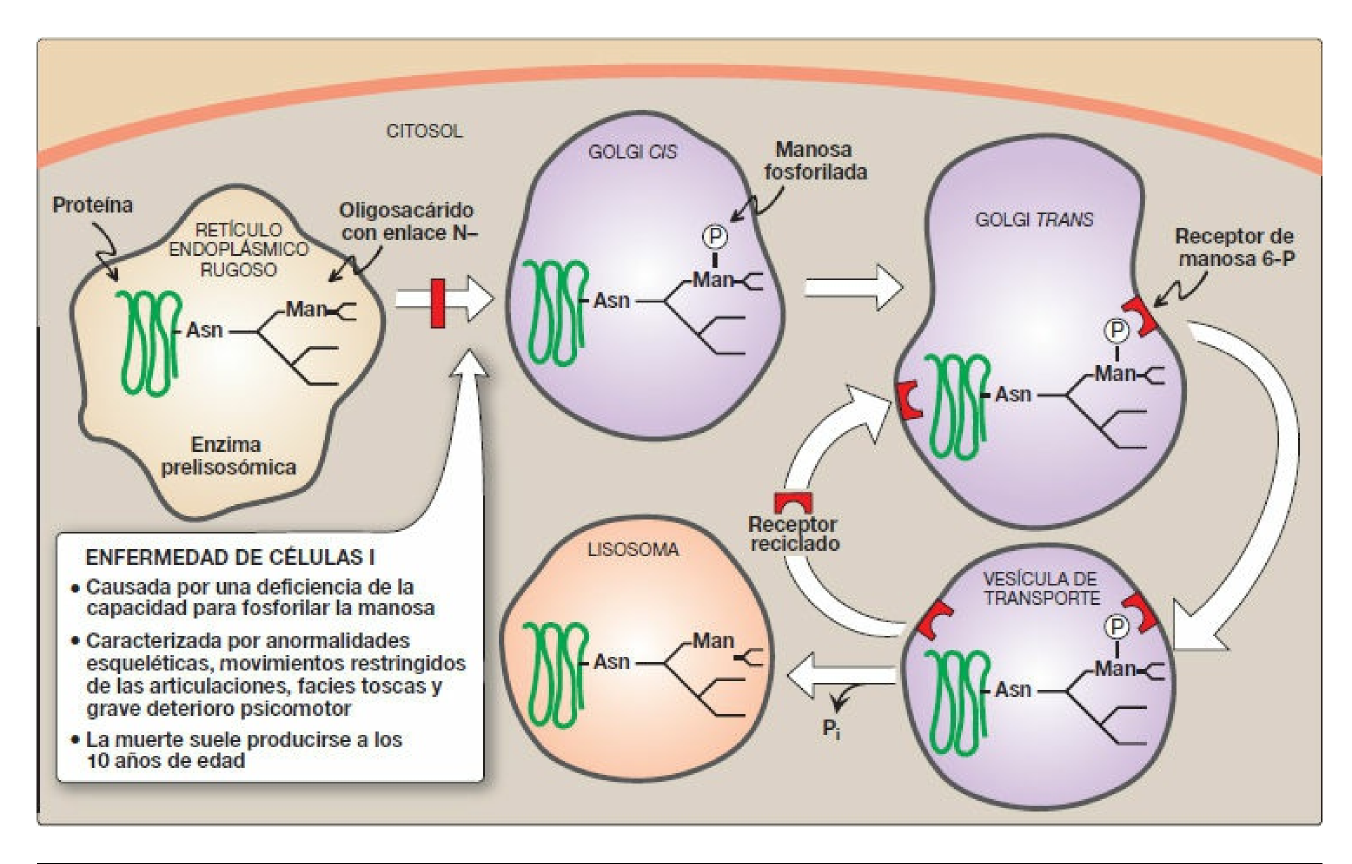


Figura 14-17 Mecanismo para el transporte hacia los lisosomas de las glucoproteínas con enlaces N–. Asn, asparagina; Man, manosa; P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico.

IX DEGRADACIÓN LISOSÓMICA DE LAS GLUCOPROTEÍNAS

La degradación de las glucoproteínas es similar a la de los GAG (v. pág. 162). Cada una de las *hidrolasas ácidas* lisosómicas es generalmente específica para la eliminación de un componente de la glucoproteína. Son principalmente exoenzimas que eliminan sus grupos respectivos en el orden inverso al de su incorporación («último en entrar, primero en salir»). Si falta cualquiera de las enzimas degradativas, la degradación por las otras exoenzimas no puede continuar. Un grupo de enfermedades autosómicas recesivas muy raras y causadas por la carencia de una de las enzimas degradativas, denominadas enfermedades por almacenamiento de glucoproteínas (oligosacaridosis), provoca la

acumulación en los lisosomas de estructuras parcialmente degradadas. Por ejemplo, la α-manosidosis de tipo I es una carencia progresiva letal de la enzima α-*manosidasa.* La presentación es similar a la del síndrome de Hurler, pero también se observa inmunodeficiencia. En la orina se detectan fragmentos de oligosacárido rico en manosa. El diagnóstico se realiza por ensayo enzimático.

X. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **glucosaminoglucanos (GAG)** son **largas cadenas de heteropolisacáridos cargadas negativamente y no ramificadas,** generalmente compuestas por una **unidad de repetición de disacáridos** [azúcar ácido-aminoazúcar]$_n$ (fig. 14-18). El **aminoazúcar** es la **D-glucosamina** o la **D-galactosamina** en las que el grupo amino está normalmente acetilado, eliminando así su carga positiva. El aminoazúcar puede estar también sulfatado en el carbono 4 o 6 o en un nitrógeno no acetilado. El **azúcar ácido** es el **ácido D-glucurónico** o su epímero en C-5, el **ácido L-idurónico.** Los GAG **unen grandes cantidades de agua,** por lo que forman la matriz gelatinosa base de la **sustancia fundamental** del organismo. Las propiedades lubricantes viscosas de las **secreciones mucosas** son también el resultado de la presencia de los GAG, lo que indujo la denominación original de estos compuestos como **mucopolisacáridos.** Existen **seis tipos principales** de GAG que son los **sulfatos de condroitina (4-sulfato** y **6-sulfato),** el **sulfato de queratán,** el **sulfato de dermatán,** la **heparina,** el **sulfato de heparán** y el **ácido hialurónico.** Todos los GAG, excepto el ácido hialurónico, se encuentran unidos covalentemente a proteínas formando **monómeros de proteoglucanos,** que están constituidos por una **proteína nuclear** a la que se unen covalentemente las cadenas de GAG lineales. Los monómeros de proteoglucanos se asocian con una molécula de **ácido hialurónico** para formar **agregados de proteoglucanos.** Los GAG se sintetizan en el **aparato de Golgi.** Las cadenas de polisacáridos se alargan mediante la adición secuencial de azúcares ácidos y aminoazúcares alternos, donados por sus **UDP-derivados.** Puede ser que el D-glucuronato se epimerice a L-iduronato. La última etapa en la síntesis es la sulfatación de algunos de los aminoazúcares. La fuente del sulfato es el **3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato.** Los proteglucanos completados son segregados a la matriz extracelular o permanecen asociados a la superficie externa de las células. Los GAG son **degradados** por las ***hidrolasas ácidas*** **lisosómicas.** En primer lugar se rompen para dar oligosacáridos, que son degradados de manera secuencial desde el extremo no reductor de cada cadena. Una **carencia** de cualquiera de las *hidrolasas* da lugar a una **mucopolisacaridosis.** Éstos son trastornos hereditarios en los que se acumulan GAG en los tejidos y causan síntomas como **deformidades esqueléticas** y de la **matriz extracelular,** y **discapacidad intelectual.** Son ejemplos de estas enfermedades genéticas los **síndromes de Hunter** y **de Hurler.** Las **glucoproteínas** son proteínas a las que están unidos de manera covalente

oligosacáridos. Se diferencian de los proteoglucanos en que la cadena de hidratos de carbono de las glucoproteínas es relativamente corta (normalmente tiene una longitud de 2-10 residuos de azúcar, aunque pueden ser más largas), puede estar ramificada y no contiene unidades disacárido en serie. Las glucoproteínas **unidas a membrana** participan en una gran variedad de fenómenos celulares, entre ellos el **reconocimiento de la superficie celular** (por otras células, hormonas y virus), la **antigenicidad de la superficie celular** (como los antígenos de los grupos sanguíneos) y como componentes de la **matriz extracelular** y de las **mucinas** del tubo digestivo y el aparato urogenital, donde actúan como lubricantes biológicos protectores. Además, casi todas las proteínas globulares presentes en el plasma humano son glucoproteínas. Las glucoproteínas se **sintetizan** en el **retículo endoplásmico rugoso (RER)** y en el **aparato de Golgi.** Los precursores de los componentes carbohidrato de las glucoproteínas son **azúcares de nucleótido.** Las **glucoproteínas con enlaces O–** se sintetizan en el aparato de Golgi por medio de la transferencia secuencial de azúcares desde sus portadores nucleotídicos al grupo hidroxilo de un residuo de serina o treonina de la proteína. Las **glucoproteínas con enlaces N–** contienen cantidades variables de **manosa.** Son sintetizadas por la transferencia de un oligosacárido preformado a partir del portador lipídico de la membrana del RE, el **pirofosfato de dolicol,** al N de la amida de un residuo de asparagina de la proteína. Una deficiencia en la fosforilación de los residuos manosa en las enzimas glucoproteicas con enlaces N– destinadas a los lisosomas da como resultado la **enfermedad de células I.** Las glucoproteínas son degradadas en los lisosomas por las *hidrolasas ácidas.* Un déficit de cualquiera de estas enzimas da lugar a una **enfermedad de almacenamiento lisosómico de glucoproteínas (oligosacaridosis),** lo que provoca la acumulación en el lisosoma de estructuras parcialmente degradadas.

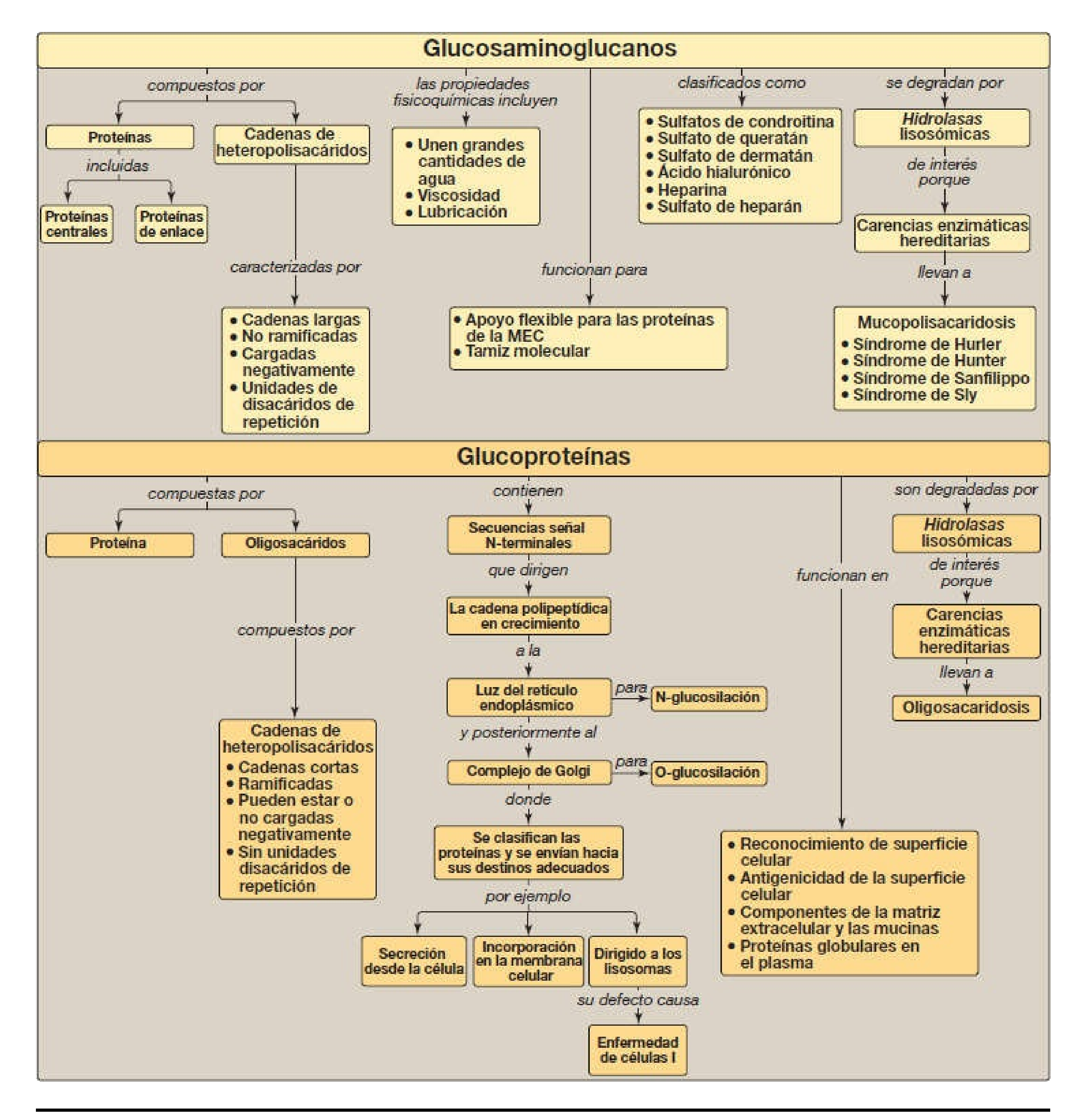


Figura 14-18 Mapa conceptual sobre los glucosaminoglucanos y las glucoproteínas. MEC, membrana extracelular.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

14.1 Las mucopolisacaridosis son enfermedades de almacenamiento lisosómico (tesaurismosis) hereditarias. Están causadas por:

A. Defectos en la degradación de los glucosaminoglucanos.

B. Alteraciones en la dirección de enzimas contra los lisosomas.
C. Mayor síntesis del componente carbohidrato de los proteglucanos.
D. Una cantidad insuficiente de las enzimas proteolíticas.
E. La síntesis de cantidades anormalmente pequeñas de los núcleos proteicos.
F. La síntesis de los heteropolisacáridos con una estructura alterada.

Respuesta correcta = A. Las mucopolisacaridosis son causadas por alteraciones en cualquiera de las hidrolasas del ácido lisosómico responsables de la degradación de los glucosaminoglucanos (no proteínas). La enzima es dirigida correctamente contra el lisosoma, por lo que la concentración sanguínea de la enzima no aumenta, pero no es funcional. En estas enfermedades, la síntesis de la proteína y los componentes carbohidratos de los proteoglucanos no se ve afectada, ni en términos de estructura ni en cantidad.

14.2 La presencia del siguiente compuesto en la orina de un paciente sugiere una carencia de una de las enzimas indicadas a continuación, ¿de cuál de ellas?



A. Galactosidasa
B. Glucuronidasa
C Iduronidasa
D. Manosidasa
E. Sulfatasa

Respuesta correcta = E. La degradación de las glucoproteínas sigue la regla «último en entrar, primero en salir». Como la sulfatación es la última etapa en la síntesis de esta secuencia, se necesita una sulfatasa para la siguiente etapa en la degradación del compuesto mostrado.

14.3 Un niño de 8 meses con rasgos faciales toscos, anormalidades esqueléticas y retardo del crecimiento y el desarrollo recibe el diagnóstico de enfermedad de células I con base en su presentación y las pruebas histológicas y bioquímicas. La enfermedad de células I se caracteriza por:
A. Menor producción de glucoproteínas con enlaces O– de la superficie de las células.
B. Mayor concentración de hidrolasas ácidas en la sangre.
C. Incapacidad de N-glucosilar proteínas.

D. Mayor síntesis de proteglucanos.
E. Oligosacáridos en la orina.

Respuesta correcta = B. La enfermedad de células I es una enfermedad del almacenamiento lisosómico causada por la carencia de una proteína esencial para la síntesis de la señal de manosa 6-fosfato que dirige las hidrolasas ácidas contra el lisosoma. Ello se traduce en una secreción de estas enzimas desde la célula y la acumulación de materiales dentro del lisosoma debido a la alteración existente en la degradación. Ninguna de las otras opciones se relaciona en modo alguno con la enfermedad de células I o la función lisosó-mica. La presencia de oligosacáridos en la orina es característica de las mucopolisacaridosis y las polisacaridosis aunque no de la enfermedad de células I (una mucolipidosis).

14.4 Un lactante con opacidad corneal presenta sulfato de dermatán y sulfato de heparina en la orina. ¿La menor actividad de cuál de las enzimas que aparecen a continuación confirmaría el diagnóstico sospechado de síndrome de Hurler?

A. α-L-iduronidasa
B. β-glucuronidasa
C. Glucosiltransferasa
D. Iduronato sulfatasa

Respuesta correcta = A. El síndrome de Hurler, una alteración en la degradación lisosómica de los glucosaminoglucanos (GAG) con opacidad corneal, se debe a una carencia de α-L-iduronidasa. Se constata carencia de β-glucuronidasa en el síndrome de Sly y deficiencia de iduronato sulfatasa en el síndrome de Hunter. Las glucosiltransferasas son enzimas de la síntesis de GAG.

14.5 Diferencie entre glucoproteínas y proteoglucanos.

Las glucoproteínas son proteínas a las cuales se unen cadenas cortas ramificadas de oligosacáridos. Los proteoglucanos consisten en una proteína central a la que se unen cadenas largas no ramificadas de glucosaminoglucanos (GAG). Los GAG son heteropolisacáridos largos, complejos y con carga negativa formados por unidades disacárido [azúcar ácido-aminoazúcar]$_n$.

SECCIÓN III:

Metabolismo de los lípidos

Metabolismo de los lípidos de la dieta

15

I. VISIÓN GENERAL

Los lípidos constituyen un grupo heterogéneo de moléculas orgánicas insolubles en agua (hidrófobas) (fig. 15-1). Dada su insolubilidad en disoluciones acuosas, los lípidos del organismo generalmente se encuentran compartimentalizados, como en el caso de los lípidos asociados a membranas o las gotas de triacilglicerol en adipocitos, o se transportan en el plasma asociados a proteínas, por ejemplo en partículas lipoproteicas (v. pág. 227) o con albúmina. Los lípidos son la principal fuente de energía para el organismo y proporcionan asimismo la barrera hidrófoba que permite distribuir el contenido acuoso de las células y de las estructuras subcelulares. Los lípidos también cumplen otras funciones en el organismo (p. ej., algunas vitaminas liposolubles desempeñan funciones reguladoras o coenzimáticas y las prostaglandinas y hormonas esteroideas son importantes en el control de la homeostasis del organismo). No resulta sorprendente, pues, que deficiencias o desequilibrios en el metabolismo de lípidos puedan causar algunos de los principales problemas clínicos con los que se encuentran los médicos, como la aterosclerosis, la diabetes y la obesidad.

II. DIGESTIÓN, ABSORCIÓN, SECRECIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS LÍPIDOS DE LA DIETA

El consumo medio diario de lípidos en adultos estadounidenses asciende a alrededor de 81 g, de los cuales más del 90 % está constituido normalmente por triacilgliceroles (TAG, antiguamente denominados triglicéridos). El resto de los lípidos de la dieta se compone principalmente de colesterol, ésteres de colesterilo, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados («libres»). En la figura 15-2 se resume la digestión de los lípidos de la dieta.

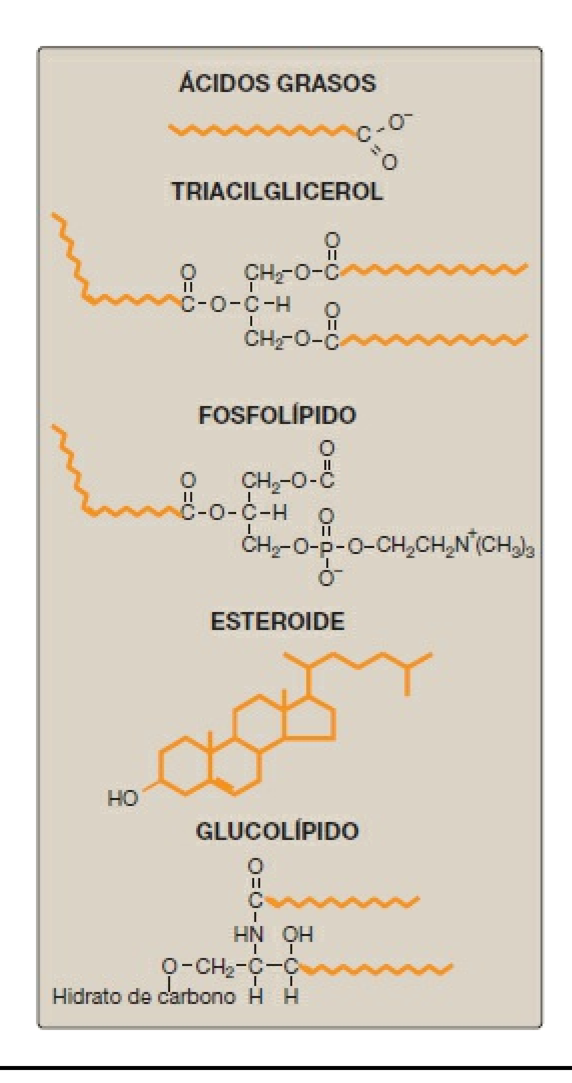


Figura 15-1 Estructuras de algunas clases comunes de lípidos. Las porciones hidrófobas de las moléculas se muestran en naranja.

A. Procesamiento de los lípidos del alimento en el estómago

La digestión de los lípidos comienza en el estómago y es catalizada por una *lipasa (lipasa lingual),* que se produce en unas glándulas situadas en la parte posterior de la lengua. Las moléculas de TAG, especialmente las que contienen ácidos grasos de cadena corta o media (menos de 12 carbonos, como los que se encuentran en la grasa de la leche), constituyen la diana principal de esta enzima. Estos mismos TAG también son degradados por una *lipasa gástrica* separada, secretada por la mucosa gástrica. Ambas enzimas, con valores de pH óptimos entre 4 y 6, son relativamente estables en medios ácidos. Estas *«lipasas ácidas»* desempeñan un papel especialmente importante en la digestión de lípidos en neonatos, para quienes la grasa de la leche es la principal fuente de calorías. También son enzimas digestivas importantes para las personas con una insuficiencia pancreática, por ejemplo, aquellos que padecen fibrosis quística (FQ). Las *lipasas lingual* y *gástrica* ayudan a estos pacientes a degradar las moléculas de TAG (especialmente las que contienen ácidos grasos de cadena corta o media) pese a la ausencia completa o prácticamente

completa de la *lipasa pancreática* (v. más adelante).

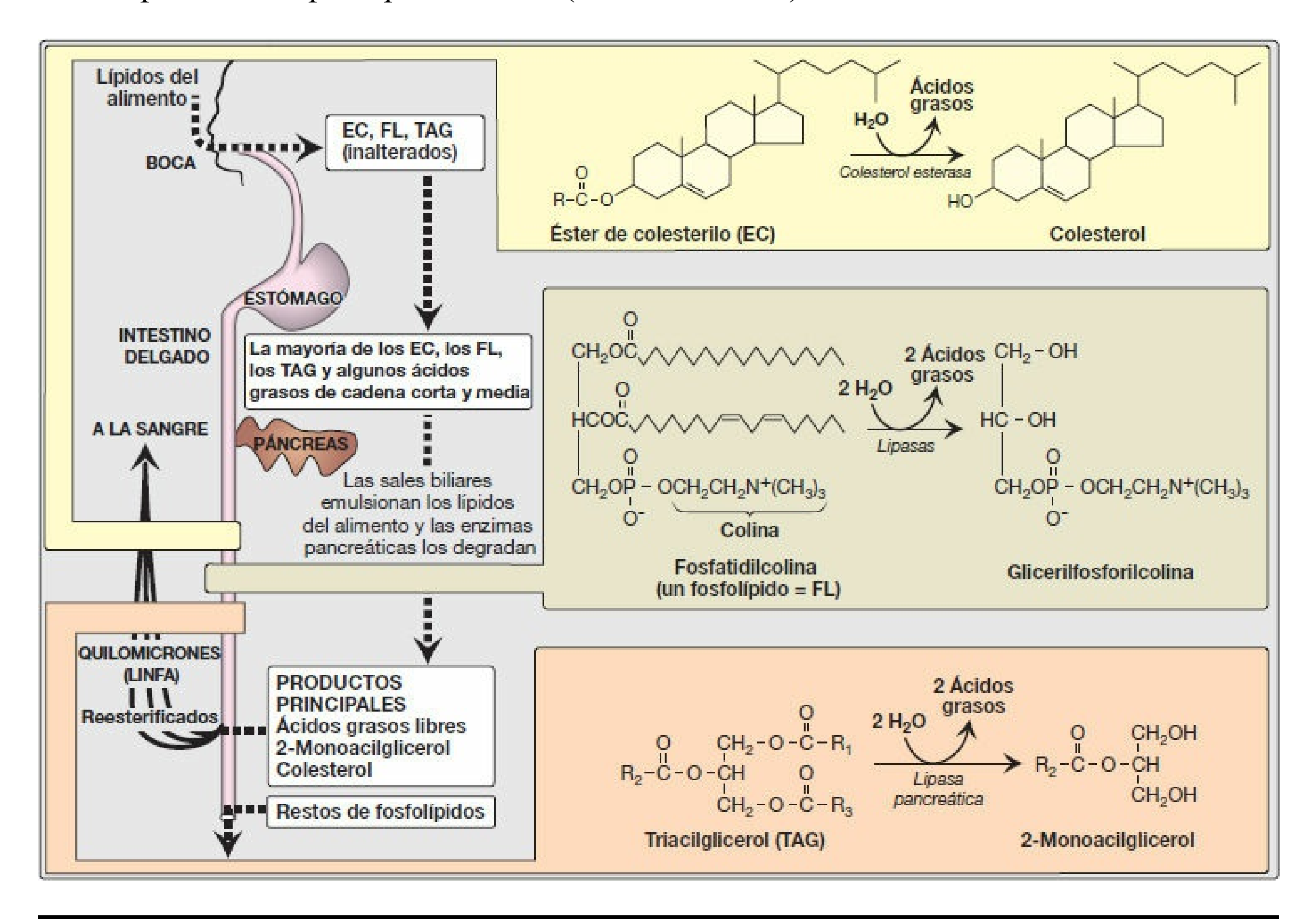


Figura 15-2 Visión general de la digestión de lípidos.

1. **Fibrosis quística:** con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 3 300 nacimientos en Estados Unidos, la FQ es la enfermedad genética letal más común en la población blanca de ascendencia noreuropea. La causa de este trastorno autosómico recesivo son mutaciones en el gen de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés), que funciona como un canal de cloruro en el epitelio de páncreas, pulmón, testículos y glándulas sudoríparas. La alteración de la CFTR provoca una disminución en la secreción de cloruro y una mayor absorción de sodio y agua. En el páncreas, la disminución de agua en la superficie de la célula hace que las secreciones sean más espesas y obstruyan los conductos pancreáticos, lo que impide a las enzimas pancreáticas alcanzar el intestino, lo cual es causa de insuficiencia pancreática. El tratamiento consiste en terapia de reposición enzimática y suplementos de vitaminas liposolubles. [Nota: la FQ también causa infecciones pulmonares crónicas con neumopatía progresiva e infertilidad masculina.]

B. Emulsión de los lípidos del alimento en el intestino delgado

El proceso crucial de emulsión de los lípidos del alimento tiene lugar en el duodeno.

La emulsión aumenta el área superficial de las gotitas lipídicas hidrófobas de manera que las enzimas digestivas, que intervienen en la interfase entre la gotita y la disolución acuosa circundante, puedan actuar de forma eficaz. La emulsión se lleva a cabo mediante dos mecanismos complementarios: el uso de las propiedades detergentes de las sales biliares conjugadas y el proceso mecánico de mezcla por peristaltismo. Las sales biliares, producidas en el hígado y almacenadas en la vesícula biliar, son derivados anfipáticos del colesterol (v. pág. 224). Las sales biliares conjugadas constan de una estructura esteroidea anular hidroxilada con una cadena lateral con 1 molécula de glicina o de taurina unida covalentemente a través de un enlace amida (fig. 15-3). Estos agentes emulsionantes interactúan con las partículas lipídicas del alimento y el contenido acuoso del duodeno, y así estabilizan las partículas a medida que se vuelven más pequeñas por el peristaltismo y evitan su coalescencia. En la página 225 se describe con más detalle el metabolismo de las sales biliares.

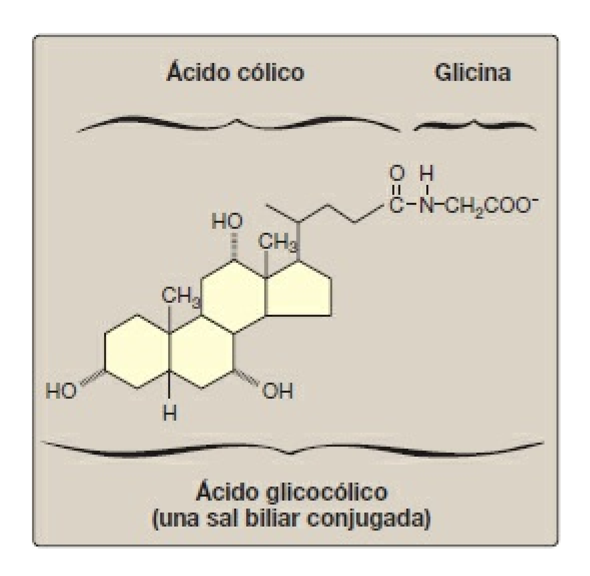


Figura 15-3 Estructura del ácido glicocólico.

C. Degradación de los lípidos de los alimentos por enzimas pancreáticas

Los TAG, los ésteres de colesterilo y los fosfolípidos procedentes de la dieta son degradados («digeridos») enzimáticamente por enzimas pancreáticas cuya secreción es controlada por hormonas.

1. **Degradación de los triacilgliceroles:** las moléculas de TAG son demasiado grandes para ser absorbidas eficazmente por las células mucosas de las vellosidades intestinales. Por esta razón, actúa una *esterasa,* la *lipasa pancreática,* que elimina con preferencia los ácidos grasos en los carbonos 1 y 3. Los productos principales de la hidrólisis constituyen una mezcla de 2-monoacilglicerol y ácidos grasos libres (v. fig. 15-2). [Nota: esta enzima se encuentra en altas concentraciones en las secreciones pancreáticas (un 2-3 % de la proteína total presente) y es muy eficaz catalíticamente, asegurando de este modo que sólo una deficiencia pancreática

grave, como la que se observa en la FQ, pueda dar lugar a una malabsorción significativa de las grasas.] Una segunda proteína secretada también por el páncreas, la *colipasa,* se une a la *lipasa* en una relación 1:1 y la ancla a la interfase lipídica/acuosa. La *colipasa* restablece la actividad de la *lipasa* en presencia de sustancias inhibidoras como las sales biliares que unen las micelas. [Nota: la *colipasa* se secreta en forma de cimógeno, la procolipasa, que es activada en el intestino por la *tripsina*.] El orlistat, un fármaco contra la obesidad, inhibe las *lipasas gástrica* y *pancreática,* lo que reduce la absorción de grasa y provoca una pérdida de peso.

2. **Degradación de los ésteres de colesterilo:** la mayor parte del colesterol de la dieta está presente en la forma libre (no esterificada); entre un 10 % y un 15 % se encuentra en la forma esterificada. Los ésteres de colesterilo son hidrolizados por la *hidrolasa de ésteres de colesterilo* pancreática *(colesterol esterasa),* que produce colesterol más ácidos grasos libres (v. fig. 15-2). La actividad de esta enzima aumenta de forma importante en presencia de sales biliares.

3. **Degradación de los fosfolípidos:** el jugo pancreático es rico en la proenzima de la *fosfolipasa* A_2, que, como la procolipasa, es activada por la *tripsina* y, como la *hidrolasa de ésteres de colesterilo,* requiere sales biliares para una actividad óptima. La *fosfolipasa* A_2 elimina un ácido graso del carbono 2 de un fosfolípido, dando lugar a un lisofosfolípido. Por ejemplo, la fosfatidilcolina (el fosfolípido predominante en la digestión) se transforma en lisofosfatidilcolina. El otro ácido graso que queda en el carbono 1 puede ser eliminado por la *lisofosfolipasa,* dando lugar a una base glicerilfosforilada (p. ej., glicerilfosforilcolina, v. fig. 15-2) que puede ser excretada con las heces, degradada adicionalmente o absorbida.

4. **Control de la digestión de lípidos:** la secreción pancreática de las enzimas hidrolíticas que degradan los lípidos del alimento en el intestino delgado está controlada por hormonas (fig. 15-4). Las células de la mucosa de la parte inferior del duodeno y del yeyuno producen una pequeña hormona peptídica, la colecistocinina (CCK), en respuesta a la presencia de lípidos y proteínas parcialmente digeridas que penetran en estas regiones del intestino delgado superior. La CCK actúa sobre la vesícula biliar (provocando su contracción y la liberación de bilis, una mezcla de sales biliares, fosfolípidos y colesterol libre) y sobre las células exocrinas del páncreas (induciendo la liberación de enzimas digestivas). Asimismo, reduce la motilidad gástrica, con el resultado de una liberación más lenta del contenido gástrico al intestino delgado (v. pág. 353). Otras células intestinales producen otra pequeña hormona peptídica, la secretina, en respuesta al pH bajo del quimo que entra en el intestino. La secretina hace que el páncreas libere una disolución rica en bicarbonato, que ayuda a neutralizar el pH del contenido intestinal ajustándolo al pH adecuado para que las enzimas pancreáticas puedan desarrollar su actividad digestiva.

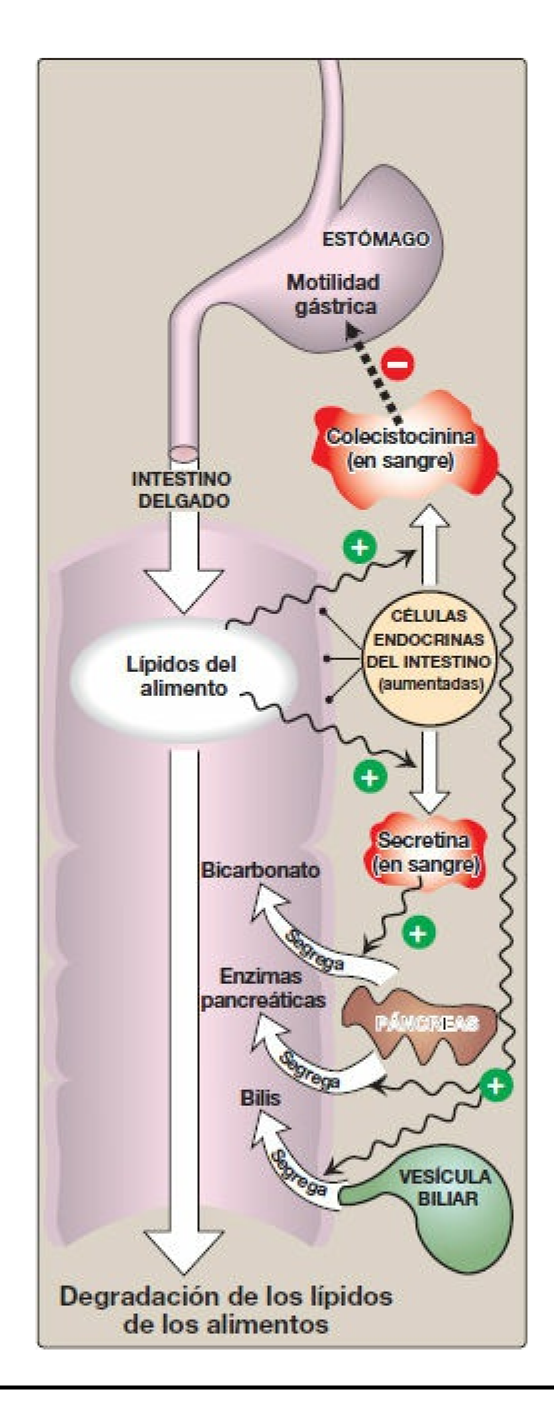


Figura 15-4 Control hormonal de la digestión de lípidos en el intestino delgado.

D. Absorción de lípidos por las células de la mucosa intestinal, o enterocitos

Los ácidos grasos libres, el colesterol libre y el 2-monoacilglicerol son los productos principales de la digestión de lípidos en el yeyuno. Junto con las sales biliares y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) forman micelas mixtas (es decir, agrupaciones discoidales de una mezcla de lípidos anfipáticos que coalescen con sus grupos hidrófobos en el interior y sus grupos hidrófilos en el exterior). Por lo tanto, las micelas mixtas son solubles en el entorno acuoso de la luz intestinal (fig. 15-5). Estas partículas se dirigen al lugar principal de absorción de lípidos, la membrana del borde

en cepillo de los enterocitos (células de la mucosa). Esta membrana está separada del contenido líquido de la luz intestinal por una capa de agua no agitada que se mezcla poco con el grueso del fluido. La superficie hidrófila de las micelas facilita el transporte de los lípidos hidrófobos a través de la capa de agua no agitada hacia la membrana del borde en cepillo, donde son absorbidos. Las sales biliares se absorben en el íleon terminal, con menos del 5 % de pérdida en las heces. [Nota: los enterocitos absorben mal el colesterol en comparación con otros lípidos del alimento. El tratamiento farmacológico (p. ej., con ezetimiba) puede reducir aún más la absorción de colesterol en el intestino delgado.] Los ácidos grasos de cadena corta y media son solubles en agua y, por tanto, no necesitan la ayuda de micelas mixtas para ser absorbidos por la mucosa intestinal.

E. Resíntesis de triacilglicerol y ésteres de colesterilo

La mezcla de lípidos absorbida por los enterocitos migra hacia el retículo endoplásmico, en el que se produce la biosíntesis de lípidos complejos. Los ácidos grasos de cadena larga se convierten primero en su forma activada mediante la *acil-CoA sintetasa (tiocinasa),* tal como se muestra en la figura 15-6. Usando los derivados acil-CoA, los 2-monoacilgliceroles absorbidos por los enterocitos se convierten en TAG a través de reacilaciones secuenciales por parte de dos *aciltransferasas,* la *acil-CoA:monoacilglicerol aciltransferasa* y la *acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa*. Los lisofosfolípidos se vuelven a acilar para formar fosfolípidos mediante la acción de una familia de *aciltransferasas,* y el colesterol es esterificado principalmente por la *acil-CoA:colesterol aciltransferasa* para dar un ácido graso (v. pág. 232). [Nota: prácticamente todos los ácidos grasos de cadena larga que entran en los enterocitos se aprovechan de esta manera para formar TAG, fosfolípidos y ésteres de colesterilo. Los ácidos grasos de cadena corta y media no se convierten en sus derivados CoA y no se vuelven a esterificar a 2-monoacilglicerol. En cambio, se liberan a la circulación portal, en la que la albúmina sérica los transporta hacia el hígado.]

F. Malabsorción de lípidos

La existencia de alteraciones de la digestión o la absorción de los lípidos pueden causar una malabsorción de lípidos que provoca un aumento de éstos (entre ellos las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos esenciales, v. pág. 182) en las heces (una enfermedad denominada esteatorrea) (fig. 15-7). Estos trastornos pueden ser el resultado de varias afecciones, entre ellas, la FQ (que dificulta la digestión) y el síndrome del intestino corto (que reduce la absorción).

> Por su capacidad para ser absorbidos por los enterocitos sin la ayuda de micelas mixtas, los ácidos grasos de cadena corta y media se han convertido en elementos importantes del tratamiento centrado en la dieta de individuos con trastornos de malabsorción.

G. Secreción de lípidos por los enterocitos

Los TAG y los ésteres de colesterilo recién sintetizados son muy hidrófobos y se agregan en un entorno acuoso. Por tanto, es necesario empaquetarlos en forma de partículas de gotitas lipídicas rodeadas por una capa fina compuesta por fosfolípidos, colesterol no esterificado y una molécula de proteína, la apolipoproteína B-48 (v. pág. 228). Esta capa estabiliza la partícula y aumenta su solubilidad, evitando la fusión de múltiples partículas. [Nota: la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos es esencial para el ensamblaje de estas y otras partículas ricas en TAG y que contienen apolipoproteína B en el retículo endoplásmico.] Los enterocitos liberan las partículas lipoproteicas por exocitosis a los quilíferos (vasos linfáticos que se originan en las vellosidades del intestino delgado). La presencia de estas partículas en la linfa después de una comida rica en lípidos le confiere un aspecto lechoso. Esta linfa se denomina quilo (en oposición al quimo, que es el nombre que se da a la masa semilíquida de alimentos parcialmente digeridos que pasan del estómago al duodeno) y las partículas se denominan quilomicrones. Los quilomicrones avanzan por el sistema linfático hasta el conducto torácico y después son transportados a la vena subclavia izquierda, por la que penetran en la sangre. En la figura 15-6 se resumen las etapas de la producción de quilomicrones. [Nota: una vez liberados al torrente circulatorio, los quilomicrones captan las apolipoproteínas E y C-II.] (Para una descripción más detallada de la estructura y el metabolismo de los quilomicrones, v. pág. 228).

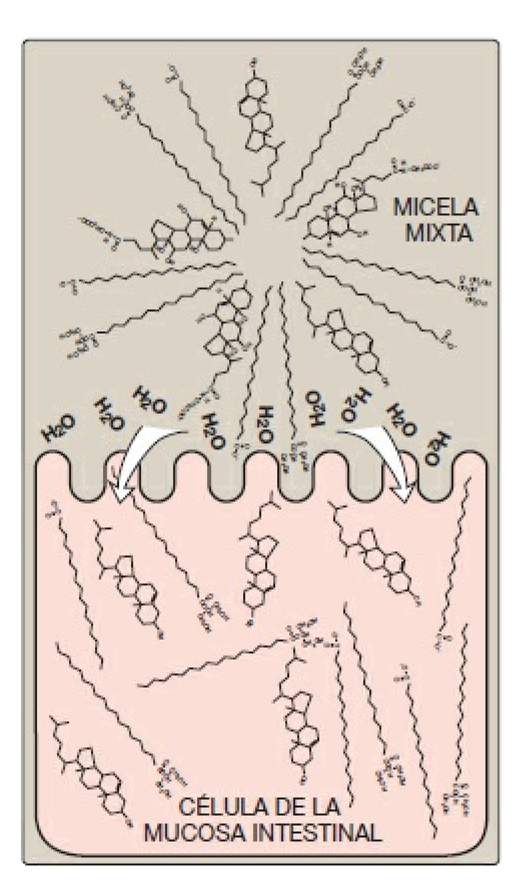


Figura 15-5 Absorción de lípidos contenidos en una micela mixta por una célula de la mucosa intestinal. [Nota: la micela misma no se capta.]

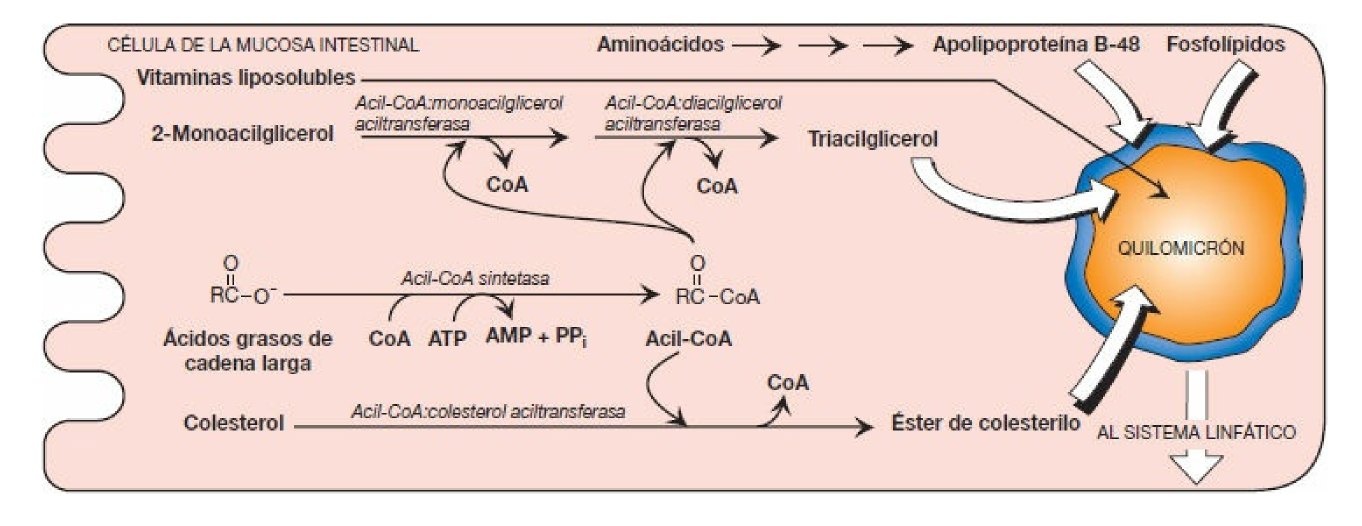


Figura 15-6 Ensamblaje y secreción de quilomicrones por células de la mucosa intestinal. [Nota: los ácidos grasos de cadena corta y media no requieren la incorporación en micelas, y pasan directamente a la sangre.] AMP, monofosfato de adenosina; CoA, coenzima A; PP_i, pirofosfato.

H. Uso de los lípidos del alimento en los tejidos

Los TAG contenidos en los quilomicrones se descomponen principalmente en los capilares del músculo esquelético y cardíaco, y del tejido adiposo. Los TAG de los quilomicrones son degradados a ácidos grasos libres y glicerol por la *lipoproteína lipasa (LPL)*. Esta enzima se sintetiza principalmente en adipocitos y células musculares. Se segrega y se asocia con la superficie luminal de las células endoteliales de los lechos capilares de los tejidos periféricos. [Nota: la deficiencia familiar de la *LPL* (hiperlipoproteinemia de tipo I) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por una carencia de *LPL* o de su coenzima, la apolipoproteína C-II (v. pág. 228). El resultado es una quilomicronemia e hipertriacilglicerolemia en ayunas.]

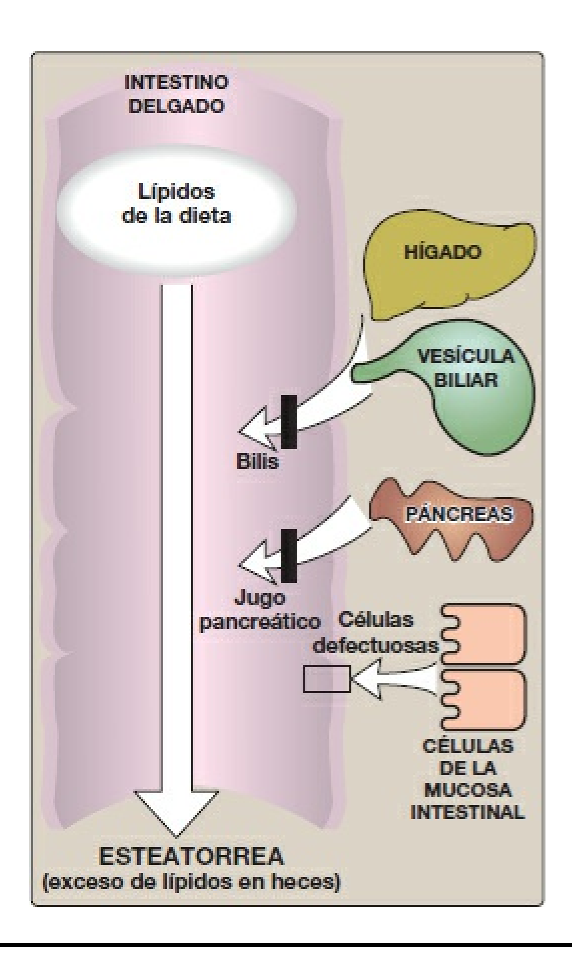


Figura 15-7 Posibles causas de la esteatorrea.

1. **Destino de los ácidos grasos libres:** los ácidos grasos libres procedentes de la hidrólisis de TAG pueden entrar directamente en las células musculares o los adipocitos adyacentes, o pueden ser transportados por la sangre asociados a la albúmina de suero hasta ser absorbidos por las células. [Nota: la albúmina sérica es una glucoproteína grande segregada por el hígado. Transporta numerosos compuestos, principalmente hidrófobos, en la circulación, entre ellos los ácidos grasos libres y algunos fármacos.] La mayoría de las células son capaces de oxidar ácidos grasos para producir energía (v. pág. 190). Los adipocitos también pueden reesterificar los ácidos grasos libres para producir moléculas de TAG que se almacenan hasta que el organismo necesita ácidos grasos (v. pág. 188).

2. **Destino del glicerol:** el glicerol liberado de los TAG es recogido en el torrente circulatorio y fosforilado por la *glicerol cinasa* hepática para producir glicerol 3-fosfato, que puede entrar en la glucólisis o la gluconeogénesis por oxidación a dihidroxiacetona fosfato (v. pág. 190).

3. **Destino del resto de los componentes de los quilomicrones:** una vez eliminada la mayor parte de los TAG, los quilomicrones remanentes (que contienen ésteres de colesterilo, fosfolípidos, apolipoproteínas, vitaminas liposolubles y una pequeña cantidad de TAG) se unen a receptores del hígado (la apolipoproteína E actúa como

ligando; v. pág. 230) y son endocitados. Los remanentes intracelulares son hidrolizados a sus componentes. El organismo puede reciclar el colesterol y las bases nitrogenadas de los fosfolípidos (p. ej., la colina). [Nota: si la eliminación de los quilomicrones remanentes por el hígado es defectuosa a causa de dificultad para unirse a su receptor, aquéllos se acumulan en el plasma, lo que se observa en la poco frecuente hiperlipoproteinemia de tipo III (denominada también disbetalipoproteinemia familiar, v. pág. 231).]

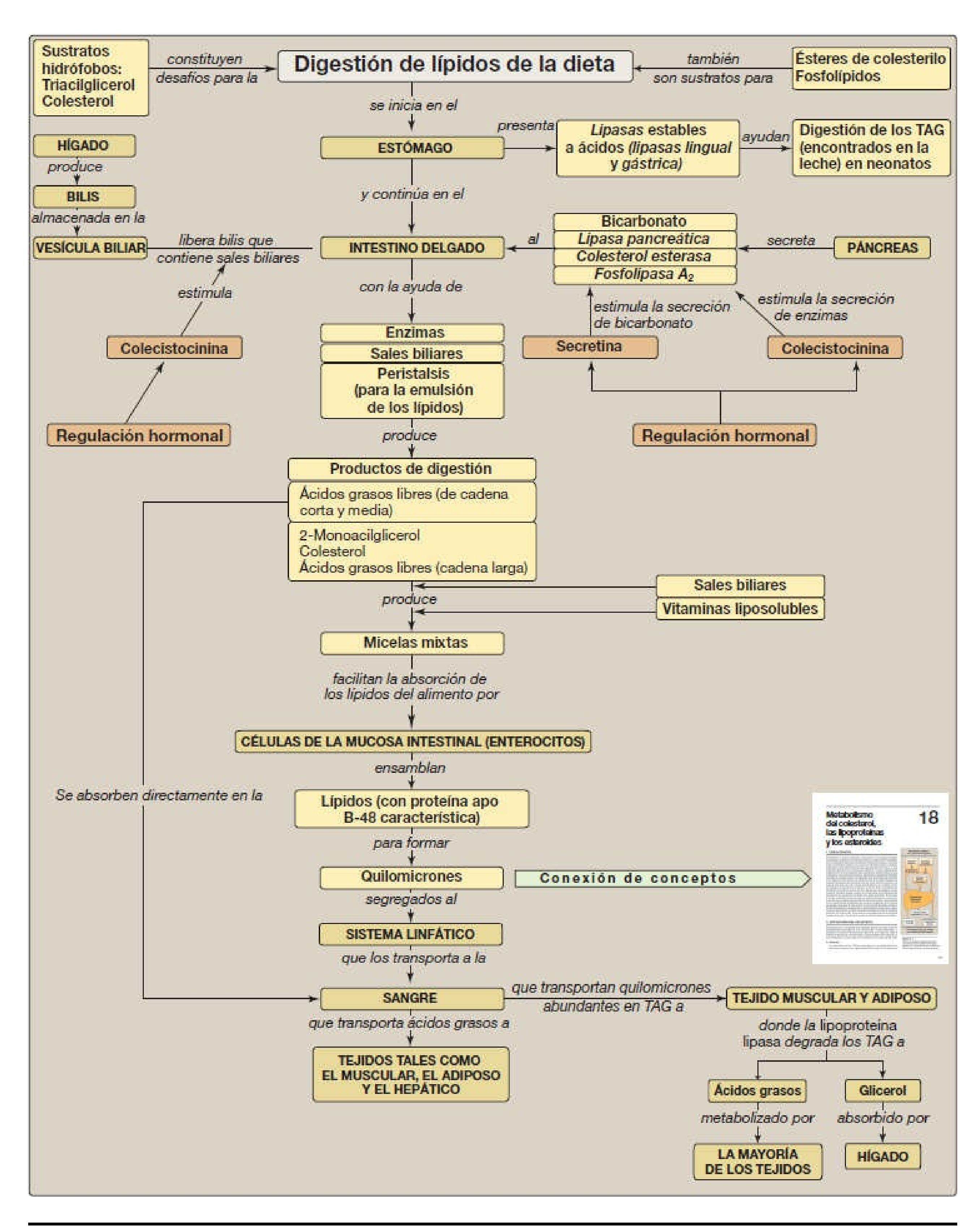


Figura 15-8 Mapa conceptual del metabolismo de los lípidos de la dieta. apo, apolipoproteína; TAG, triacilgliceroles.

III. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La digestión de los **lípidos de la dieta** comienza en el **estómago** y continúa en el **intestino delgado** (fig. 15-8). La **naturaleza hidrófoba** de los lípidos requiere que los que hay en los alimentos se **emulsionen** para que se produzca una degradación eficaz, en especial los que contienen ácidos grasos de cadena larga (AGCL). Los triacilgliceroles (TAG) obtenidos de la leche contienen **ácidos grasos de cadena corta** o **media** que pueden degradarse en el **estómago** por acción de las *lipasas ácidas* (***lipasa lingual*** y ***lipasa gástrica***). Los ésteres de colesterilo (EC), fosfolípidos (FL) y TAG que contienen AGCL son degradados en el **intestino delgado** por enzimas segregadas por el **páncreas.** Las enzimas más importantes son la ***lipasa pancreática,*** la ***fosfolipasa*** A_2 y la ***colesterol esterasa.*** Los lípidos del alimento se **emulsionan** en el intestino delgado mediante **acción peristáltica** e intervención de las **sales biliares,** que actúan como detergentes. Los principales productos resultantes de la degradación enzimática de los lípidos del alimento son el **2-monoacilglicerol,** el **colesterol** no esterificado y los **ácidos grasos libres.** Junto con las vitaminas liposolubles, estos compuestos forman **micelas mixtas** que facilitan la absorción de los lípidos del alimento por parte de las **células de la mucosa intestinal (enterocitos).** Estas células vuelven a sintetizar TAG, EC y PL utilizando AGCL y también sintetizan proteína **(apolipoproteína B-48),** todos los cuales se unen después a las vitaminas liposolubles en partículas lipoproteicas llamadas **quilomicrones.** Los ácidos grasos de cadena corta y media entran directamente al torrente circulatorio. Los quilomicrones son liberados a la **linfa,** que los transporta al **torrente circulatorio,** donde su centro lipídico es degradado por la ***lipoproteína lipasa*** (con apolipoproteína C-II como coenzima) en los tejidos muscular y adiposo. Así, los lípidos de la dieta pasan a estar disponibles para los tejidos periféricos. Los problemas con la absorción de grasas causan **esteatorrea.** Una deficiencia en la capacidad para degradar los componentes de los quilomicrones, o eliminar sus restos tras la eliminación de los TAG, produce la acumulación de estas partículas en el torrente circulatorio.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

15.1 ¿Cuál de los siguientes enunciados acerca de la digestión de los lípidos es correcto?

A. Mediante la masticación, en la boca se emulsionan (incrementa el área superficial) grandes gotas de lípido.

B. La enzima colipasa facilita la unión de sales biliares a micelas mixtas, lo cual maximiza la actividad de la lipasa pancreática.

C. La hormona peptídica secretina hace que la vesícula biliar se contraiga y libere bilis.
D. Los pacientes con fibrosis quística tienen problemas digestivos porque sus secreciones pancreaticas, más espesas, tienen mayor dificultad para llegar al intestino delgado, el principal sitio de digestión de los lípidos.
E. La formación de quilomicrones abundantes en triacilgliceroles es independiente de la síntesis de proteínas en la mucosa intestinal.

Respuesta correcta = D. Los pacientes con fibrosis quística, una enfermedad genética debida a deficiencia de un transportador de cloruro funcional, tienen secreciones más espesas que impiden el flujo de enzimas pancreáticas al duodeno. La emulsión ocurre por peristaltismo, que proporciona mezclado mecánico, y sales biliares, que actúan como detergentes. La colipasa restablece la actividad de la lipasa pancreática en presencia de ácidos biliares inhibidores que se unen a las micelas. La colecistocinina es la hormona que causa la contracción de la vesicular biliar y la liberación de la bilis almacenada; la secretina causa la liberación de bicarbonato. Para la formación de quilomicrones se requiere la síntesis de la proteína apolipoproteína B-48.

15.2 ¿Cuál de las afirmaciones siguientes sobre la absorción de lípidos desde el intestino es correcta?
A. Los triacilgliceroles del alimento deben ser hidrolizados a ácidos grasos libres y glicerol antes de su absorción.
B. El triacilglicerol transportado por los quilomicrones es degradado por la lipoproteína lipasa a ácidos grasos que son absorbidos por los tejidos muscular y adiposo y glicerol que es absorbido por el hígado.
C. Los ácidos grasos que contienen menos de 12 átomos de carbono se absorben y entran en la circulación principalmente a través del sistema linfático.
D. Las deficiencias en la capacidad de absorber grasa dan por resultado la presencia de cantidades excesivas de quilomicrones en la sangre.

Respuesta correcta = B. Los triacilgliceroles (TAG) de los quilomicrones se degradan a ácidos grasos y glicerol por acción de la lipoproteína lipasa en la superficie endotelial de los capilares de músculo y tejido adiposo, lo que constituye una fuente de ácidos grasos para estos tejidos con fines de degradación o almacenamiento y la provisión de glicerol para el metabolismo hepático. En el duodeno, los TAG se degradan a un 2-monoacilglicerol + 2 ácidos grasos libres, que se absorben. Los ácidos grasos de cadena media y corta entran directamente al torrente circulatorio (no a la linfa) y no requieren micelas ni son empaquetados por los quilomicrones. Puesto que los quilomicrones contienen los lípidos de la dieta

que fueron digeridos y absorbidos, una alteración en la absorción de grasas causaría una menor producción de quilomicrones.

Metabolismo de ácidos grasos, cuerpos cetónicos y triacilgliceroles

16

I. VISIÓN GENERAL

Los ácidos grasos existen «libres» en el organismo (es decir, sin esterificar) y se encuentran en forma de ésteres acílicos grasos en moléculas más complejas, como los triacilgliceroles (TAG). Todos los tejidos tienen niveles bajos de ácidos grasos libres (AGL), aunque a veces pueden encontrarse cantidades sustanciales en el plasma, especialmente durante el ayuno. Los AGL plasmáticos (transportados en albúmina sérica) están de camino entre su punto de origen (TAG del tejido adiposo o lipoproteínas circulantes) y su lugar de consumo (la mayoría de los tejidos). Los AGL pueden oxidarse en muchos tejidos, especialmente en el hígado y el músculo, para producir energía y, en el hígado, para proporcionar el sustrato para la síntesis de los cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos también son componentes estructurales de los lípidos de membrana, como los fosfolípidos y los glucolípidos (v. pág. 201). Los ácidos grasos unidos a ciertas proteínas incrementan la capacidad de éstas para asociarse con membranas (v. pág. 206). Los ácidos grasos son también precursores de las prostaglandinas (v. pág. 213). Los ácidos grasos esterificados, bajo la forma de TAG almacenados en el tejido adiposo blanco (TAB), constituyen la principal reserva de energía del organismo. Las alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos están asociadas a obesidad y diabetes. La figura 16-1 ilustra las vías metabólicas de síntesis y degradación de ácidos grasos y su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono.

II. ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Un ácido graso consta de una cadena hidrocarbonada hidrófoba con un grupo carboxilo terminal que presenta un pK_a de aproximadamente 4,8 (fig. 16-2). A pH fisiológico, el grupo carboxilo terminal (–COOH) se ioniza convirtiéndose en $–COO^-$. [Nota: cuando el pH es superior al pK, predomina la forma desprotonada (v. pág. 7).] Este grupo aniónico tiene afinidad por el agua, lo que confiere al ácido graso su naturaleza anfipática (que presenta una región hidrófila y una hidrófoba). Sin embargo, en los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) predomina la porción hidrófoba. Estas moléculas son muy insolubles en agua y deben ser transportadas por la circulación asociadas a proteínas. Más del 90% de los ácidos grasos que se encuentran en el plasma están contenidos en partículas lipoproteicas circulantes en forma de ésteres de ácido graso (principalmente TAG, ésteres de colesterilo y fosfolípidos) (v. pág. 227). Los ácidos grasos no

esterificados (libres) se transportan por la circulación asociados a albúmina, la proteína sérica más abundante.

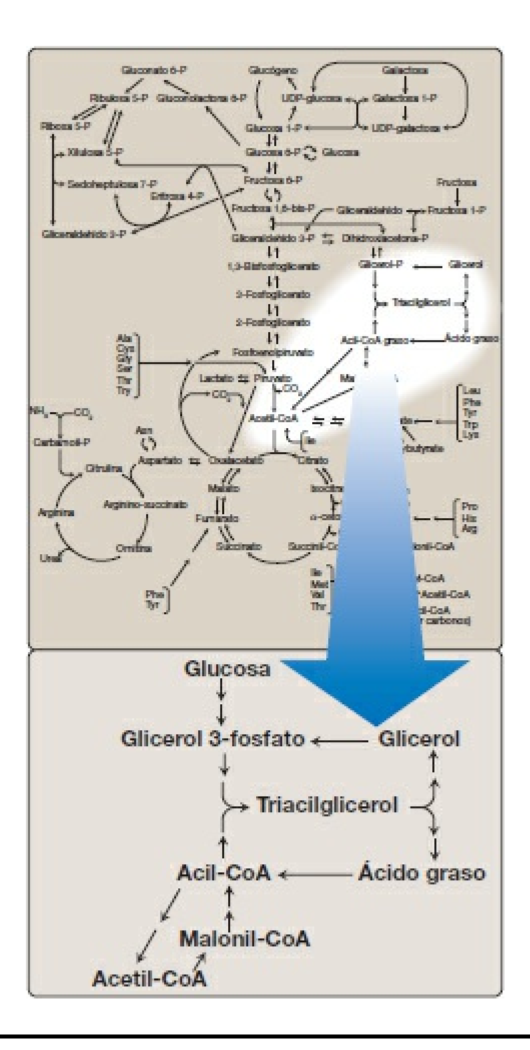


Figura 16-1 Síntesis y degradación de triacilgliceroles. CoA, coenzima A.

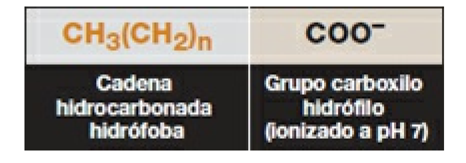


Figura 16-2 Estructura de un ácido graso.

A. Saturación de los ácidos grasos

Las cadenas de los ácidos grasos pueden no contener enlaces dobles (es decir, estar saturados), o contener uno o más enlaces dobles (es decir, estar monoinsaturados o poliinsaturados). En humanos, la mayoría están saturados o monoinsaturados. Cuando están presentes, los enlaces dobles casi siempre muestran la configuración *cis* en lugar de *trans* (v. pág. 363 para más información sobre la frecuencia de ácidos grasos insaturados *cis* y *trans* en la dieta). La introducción de un enlace doble *cis* hace que el

ácido graso se curve o «enrosque» en esa posición (fig. 16-3). Si el ácido graso tiene dos o más enlaces dobles, siempre se encuentran a una distancia de 3 carbonos. [Nota: en general, la adición de enlaces dobles baja la temperatura de fusión (T_f) del ácido graso, mientras que un incremento de la longitud de cadena la aumenta. Puesto que los lípidos de membrana contienen normalmente AGCL, la presencia de enlaces dobles en algunos ácidos grasos ayuda a mantener la naturaleza fluida de esos lípidos.]

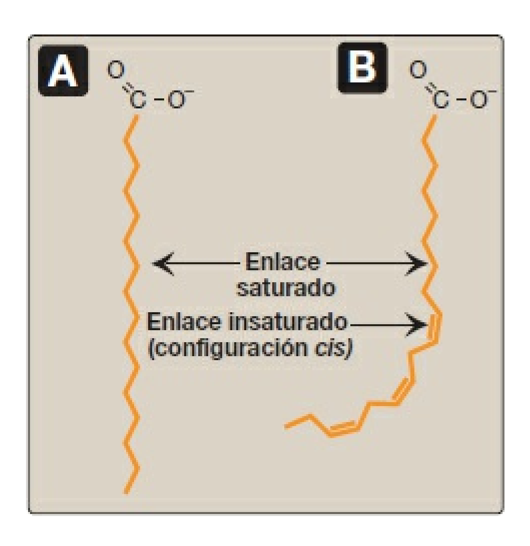


Figura 16-3 Un ácido graso saturado **(A)** y otro insaturado **(B).** Las porciones hidrófobas de las moléculas se indican en naranja. [Nota: los enlaces dobles en *cis* hacen que el ácido graso se «enrosque».]

B. Longitudes de cadena de los ácidos grasos y posición de los dobles enlaces

En la figura 16-4 se enumeran los nombres comunes y las estructuras de algunos ácidos grasos de importancia fisiológica. En humanos, predominan los ácidos grasos con un número par de átomos de carbono (16, 18 o 20), y los ácidos grasos de cadena más larga (más de 22 carbonos) se hallan en el cerebro. Se indica el número de átomos de carbono, y el carbono carboxilo constituye el carbono 1. El número anterior a los dos puntos indica el número de carbonos presentes en la cadena y los números indicados detrás de los dos puntos, los números y las posiciones (respecto al extremo carboxilo) de los enlaces dobles. Por ejemplo, el ácido araquidónico, 20:4(5,8,11,14), señalado en la figura 16-4, tiene 20 carbonos y 4 enlaces dobles (entre los carbonos 5-6, 8-9, 11-12 y 14-15). [Nota: el carbono 2, el carbono al que está unido el grupo carboxilo, también se denomina carbono α, el carbono 3 es el carbono β y el carbono 4, el carbono γ. El carbono del grupo metilo terminal se denomina carbono ω, independientemente de la longitud de la cadena.] En un ácido graso los dobles enlaces también pueden contarse comenzando por el extremo ω (o metilo) de la cadena. El ácido araquidónico se denomina ácido graso ω-6 (o n-6, v. fig. 16-5 A), porque el enlace doble terminal se encuentra a 6 carbonos del extremo ω (fig. 16-5 B). Otro ácido graso ω-6 es el ácido linoleico esencial, 18:2(9,12). Por el contrario, el ácido α-linolénico, 18:3(9,12,15), es un ácido graso ω-3 esencial (v. pág. 363 para más información sobre la importancia nutricional de los ácidos grasos ω-3 y

ω-6).

C. Ácidos grasos esenciales

El ácido linoleico, el precursor del ácido araquidónico ω-6, que constituye el sustrato para la síntesis de prostaglandinas (v. pág. 213), y el ácido α-linolénico, el precursor de los ácidos grasos ω-3 que son importantes para el crecimiento y el desarrollo, son componentes esenciales de la dieta en humanos porque carecemos de las enzimas necesarias para sintetizarlos. Los vegetales nos proporcionan los ácidos grasos esenciales. [Nota: el ácido araquidónico se vuelve esencial si la dieta carece de ácido linoleico.]

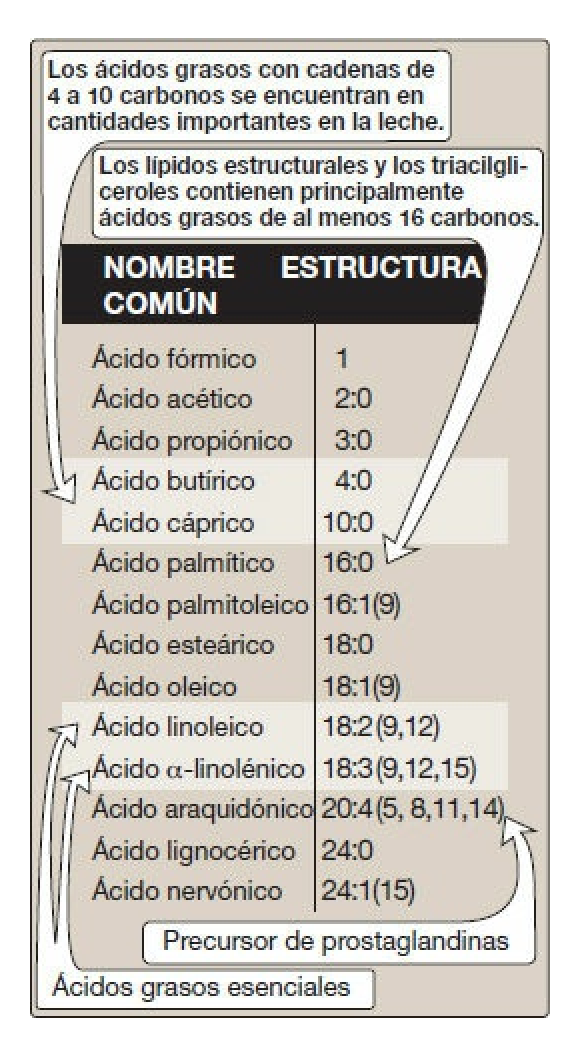


Figura 16-4 Algunos ácidos grasos de importancia fisiológica. [Nota: si el ácido graso tiene 2-4 carbonos, se considera corto; si tiene 6-12, medio; y si tiene 22 o más, muy largo.]

> La deficiencia de ácidos grasos esenciales (poco frecuente) puede causar dermatitis escamosa, seca, como resultado de una incapacidad para sintetizar las moléculas que proporcionan la barrera hídrica de la piel (v. pág. 206).

III. SÍNTESIS *DE NOVO* DE ÁCIDOS GRASOS

Una gran parte de los ácidos grasos que utiliza el organismo la aporta la dieta. Los hidratos de carbono y las proteínas procedentes de la dieta que superan las necesidades que el organismo tiene de ellos pueden convertirse en ácidos grasos, que se almacenan en forma de TAG. (V. pág. 321 para más información sobre el metabolismo de los nutrientes del alimento en estado de alimentación.) En seres humanos adultos, la síntesis de ácidos grasos se produce principalmente en el hígado y en las glándulas mamarias durante la lactancia y, en menor medida, en el tejido adiposo. Este proceso citosólico incorpora carbonos procedentes de la acetil-coenzima A (acetil-CoA) en la cadena de ácido graso en crecimiento, usando trifosfato de adenosina (ATP) y dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH).

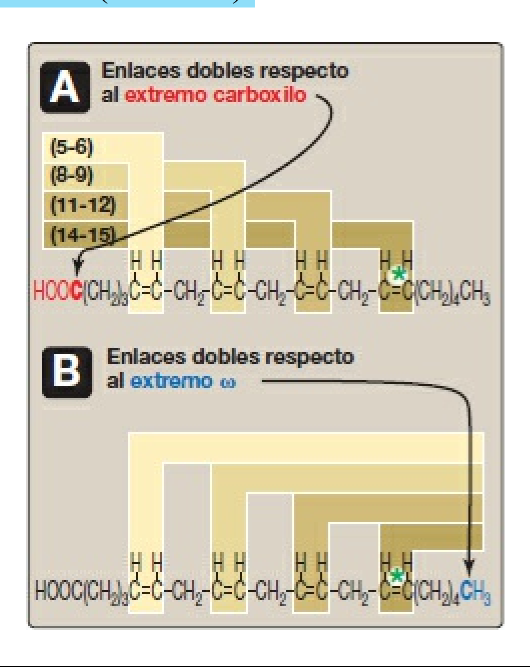


Figura 16-5 Ilustración de la posición de los enlaces dobles. El ácido araquidónico, 20:4 (5,8,11,14), es un ácido graso n-6 porque el doble enlace más alejado del extremo carboxilo (carbono 1) está a 14 carbonos de ese extremo: 20 – 14 = 6. También se le clasifica como ácido graso ω-6, porque el doble enlace terminal está a seis enlaces del extremo ω. Así, las designaciones «ω» y «n» son equivalentes (v. *).

A. Producción de acetil-coenzima A citosólica

La primera etapa de la síntesis *de novo* de ácidos grasos consiste en la transferencia de unidades de acetato desde la acetil-CoA mitocondrial hacia el citosol. La acetil-CoA mitocondrial se produce por oxidación del piruvato (v. pág. 109) y mediante el catabolismo de algunos ácidos grasos (v. pág. 266). La porción CoA de la acetil-CoA, sin embargo, no es capaz de atravesar la membrana mitocondrial interna y únicamente la porción acetilo entra en el citosol. Lo hace como parte del citrato producido por la condensación de la acetil-CoA con oxalacetato (OAA) por medio de la *citrato sintasa* (fig. 16-6). [Nota: la translocación del citrato al citosol tiene lugar cuando la concentración de citrato mitocondrial es elevada. Se observa cuando la *isocitrato*

deshidrogenasa del ciclo del ácido cítrico está inhibida por la presencia de grandes cantidades de ATP, que causa la acumulación de citrato e isocitrato (v. pág. 112). Por lo tanto, el citrato citosólico puede considerarse como una señal de alta energía. Puesto que se necesita una gran cantidad de ATP para la síntesis de ácidos grasos, el aumento de ATP y citrato fomenta esta vía.]

B. Carboxilación de la acetil-coenzima A a malonil-coenzima A

La energía necesaria para las condensaciones carbono-carbono en la síntesis de ácidos grasos la suministra el proceso de carboxilación seguido de descarboxilación posterior de los grupos acilo en el citosol. La carboxilación de la acetil-CoA para formar malonil-CoA es catalizada por la *acetil-CoA carboxilasa (ACC)* (fig. 16-7) y requiere CO_2 y ATP. La coenzima es la vitamina biotina, que está unida covalentemente a un residuo lisilo de la *carboxilasa* (v. fig. 28-16, pág. 381). *La ACC* carboxila la biotina unida, que transfiere el grupo carboxilo activado a la acetil-CoA.

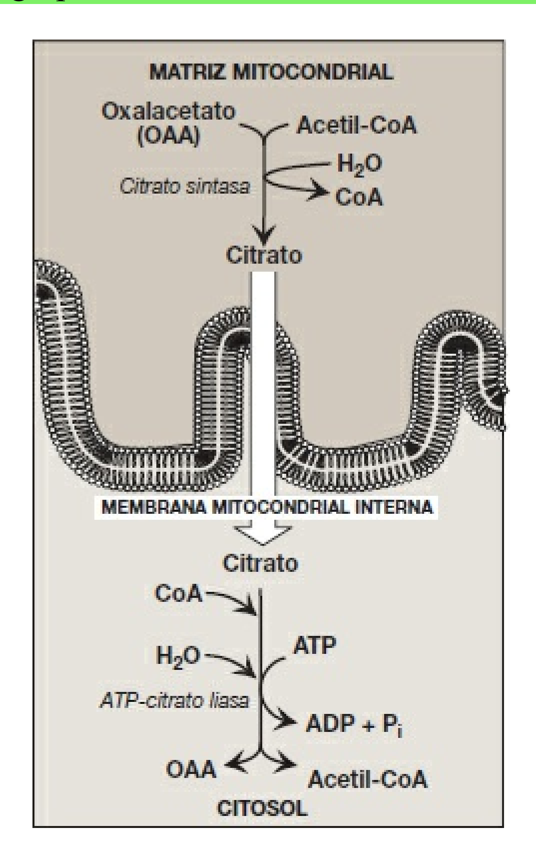


Figura 16-6 Producción citosólica de acetil-CoA. El citrato es transportado por el sistema transportador tricarboxilato. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

1. **Regulación a corto plazo de la acetil-coenzima A carboxilasa:** esta carboxilación es a la vez la etapa limitante de la velocidad y la etapa regulada en la síntesis de ácidos grasos (v. fig. 16-7). La forma inactiva de la *ACC* es un protómero. La enzima experimenta una activación alostérica por citrato, que provoca la polimerización de los protómeros, y una desactivación alostérica por acil-

CoA de AGCL (el producto final de la vía), lo que causa despolimerización. Un segundo mecanismo de regulación a corto plazo es por fosforilación reversible. *La proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK)* fosforila y desactiva la *ACC*. La *AMPK* misma es activada alostéricamente por AMP y covalentemente por fosforilación vía varias *cinasas.* Al menos una de estas *AMPK cinasas* es activada por *proteína cinasa A dependiente de AMPc (PKA)*. Así, en presencia de hormonas contrarreguladoras, como la adrenalina y el glucagón, la *ACC* es fosforilada y, por consiguiente, inactivada (fig. 16-8). En presencia de insulina, la *ACC* es desfosforilada y, por lo tanto, activada. [Nota: esta regulación es análoga a la de la *glucógeno sintasa* (v. pág. 131).]

2. **Regulación a largo plazo de la acetil-coenzima A carboxilasa:** la ingestión prolongada de una dieta que contenga excesivas calorías (especialmente las dietas ricas en calorías y en hidratos de carbono) estimula la síntesis de *ACC,* aumentando de este modo también la síntesis de ácidos grasos. A la inversa, una dieta pobre en calorías o rica en grasa disminuye la síntesis de ácidos grasos por reducción de la síntesis de *ACC*. [Nota: la síntesis de *carboxilasa* es regulada por aumento de la insulina por medio de una proteína que se une a un elemento regulador esterol, la PUERE-1 (o SREBP, por sus siglas en inglés). El funcionamiento y la regulación de las PUERE se describen en la página 222. La *ácido graso sintasa* (v. más adelante) es regulada de modo similar por la alimentación y por PUERE-1.] La metformina, que se emplea en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, reduce el TAG sérico por activación de *AMPK,* lo que inhibe la actividad de *ACC* (por fosforilación) e inhibe la expresión de *ACC* y *ácido graso sintasa* (por disminución de PUERE-1). La metformina también reduce la glucemia incrementando la captación mediada por *AMPK* de glucosa por el músculo.

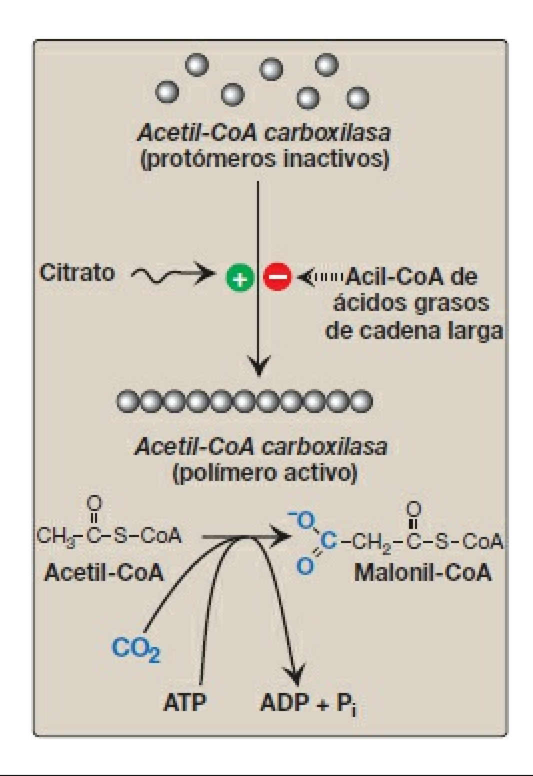


Figura 16-7 Regulación alostérica de la síntesis de la malonil-coenzima A por la *acetil-CoA carboxilasa.* El grupo carboxilo aportado por el CO_2 disuelto se muestra en azul. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

C. Ácido graso sintasa: una enzima multifuncional en eucariotas

El resto de las reacciones implicadas en la síntesis de ácidos grasos en eucariotas lo cataliza la enzima multifuncional dimérica ácido graso sintasa (FAS , *fatty acid syntase).* Cada monómero de la *FAS* consta de un polipéptido multicatalítico con siete dominios enzimáticos diferentes más un dominio que se une covalentemente a una molécula de 4’-fosfopanteteína. [Nota: la 4’-fosfopanteteína, un derivado de la vitamina ácido pantoténico (v. pág. 381), lleva unidades acilo en su grupo tiol (–SH) terminal durante la síntesis de ácidos grasos. Es asimismo un componente de la CoA.] En procariotas, la *FAS* es un complejo multienzimático y el dominio de 4’-fosfopanteteína es una proteína separada denominada proteína transportadora de acilos (ACP, *acyl carrier protein*). En adelante se usará ACP para hacer referencia al dominio de la *FAS* eucariótica que contiene fosfopanteteína. Los números de reacción indicados más adelante entre paréntesis se refieren a la figura 16-9.

[1] Se transfiere un grupo acetilo desde la acetil-CoA al grupo –SH de la ACP. Dominio: *acetil-CoA-ACP acetiltransacilasa.*

[2] A continuación, este fragmento de 2 carbonos es transferido a un sitio de permanencia temporal, el grupo tiol de un residuo de cisteína de la enzima.

[3] La ACP, ahora disponible, acepta un grupo malonilo de 3 carbonos de la malonil-CoA. Dominio: *malonil-CoA-ACP transacilasa.*

[4] El grupo acetilo en el residuo cisteína se condensa con el grupo malonilo en la ACP conforme el CO_2 agregado originalmente por la *acetil-CoA carboxilasa* se libera. El resultado es una unidad de 4 carbonos unida al dominio ACP. La pérdida de energía libre procedente de la descarboxilación impulsa la reacción. Dominio: *3-cetoacil-ACP sintasa,* también conocido como «enzima de condensación».

Las tres reacciones siguientes convierten el grupo 3-cetoacilo en el correspondiente grupo acilo saturado mediante un par de reducciones que requieren NADPH y una etapa de deshidratación.

[5] El grupo ceto se reduce a un alcohol. Dominio: *3-cetoacil-ACP reductasa.*

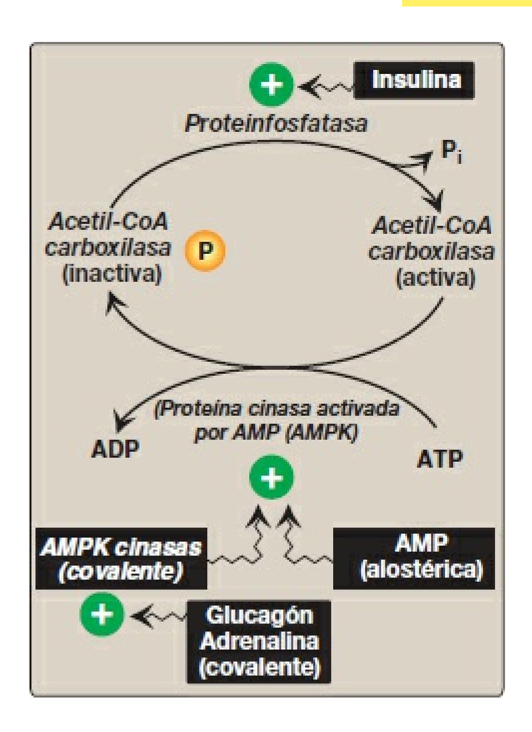


Figura 16-8 Regulación covalente (fosforilación) de la *acetil-CoA carboxilasa* por acción de la *AMPK,* que a su vez es regulada tanto de modo covalente como alostérico. AMP, monofosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A; Ⓟ, fosfato; P_i, fosfato inorgánico.

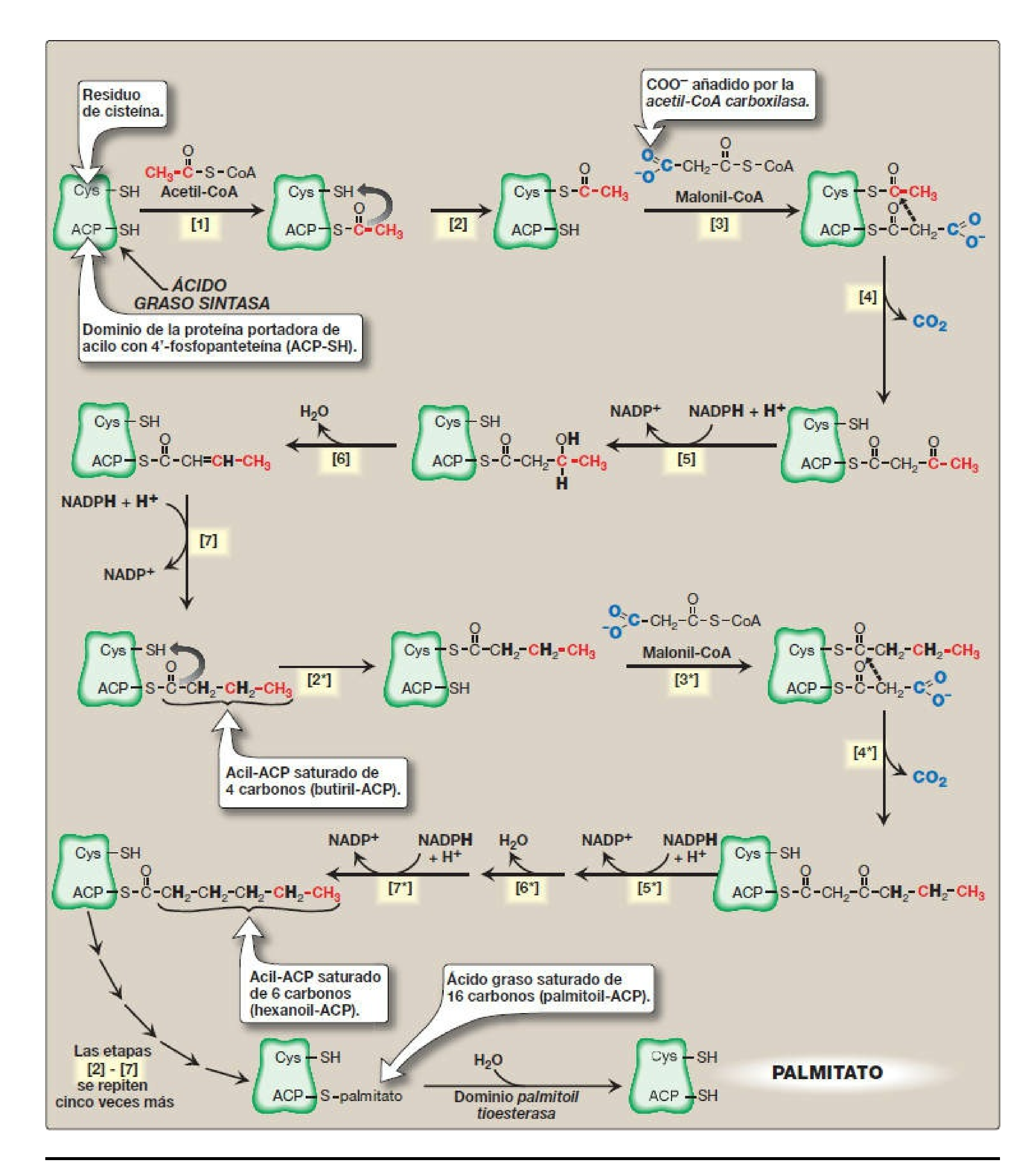


Figura 16-9 Síntesis de palmitato (16:0) por la *ácido graso sintasa (FAS)* multifuncional. [Nota: los números indicados entre corchetes corresponden a los números presentados entre corchetes en el texto. Una segunda repetición de las etapas se indica con números y un asterisco (*). Los carbonos proporcionados directamente por la acetil-CoA se muestran en rojo.] ACP, dominio proteínico portador de acilo; Cys, cisteína; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

[6] Se elimina 1 molécula de agua y se forma un enlace doble entre los carbonos 2 y 3

(los carbonos α y β). Dominio: *3-hidroxiacil-ACP deshidratasa.*

[7] Se reduce el enlace doble. Dominio: *enoil-ACP reductasa*.

El resultado de estas siete etapas es la producción de un compuesto de 4 carbonos (butirilo) cuyos 3 carbonos terminales están completamente saturados y que permanece unido al dominio ACP. Estas siete etapas se repiten, comenzando con la transferencia de la cadena de butirilo desde la ACP al residuo de cisteína [2*], la unión de una molécula de malonato a la ACP [3*] y la condensación de las 2 moléculas con la liberación de CO_2 [4*]. A continuación, el grupo carbonilo en el carbono β (carbono 3, el tercer carbono a partir del azufre) se reduce [5*], se deshidrata [6*] y se reduce [7*], generando hexanoil-ACP. Este ciclo de reacciones se repite otras cinco veces más, incorporando cada vez una unidad de 2 carbonos (procedente de la malonil-CoA) en el extremo carboxilo de la cadena de ácido graso creciente. Cuando el ácido graso alcanza una longitud de 16 carbonos, el proceso sintético se termina con palmitoil-S-ACP. [Nota: los ácidos grasos de cadena más corta son productos finales importantes en la glándula mamaria durante la lactancia.] La *palmitoil tioesterasa,* la actividad catalítica final de la *FAS,* rompe el enlace tioéster, liberando una molécula de palmitato completamente saturada (16:0). [Nota: todos los carbonos del ácido palmítico han pasado por la malonil-CoA, a excepción de los dos donados por la acetil-CoA original, que se encuentran en el metilo (ω) terminal del ácido graso. Esto destaca la naturaleza limitante de la velocidad de la reacción de la *ACC*.]

D. Principales fuentes del equivalente reductor necesario para la síntesis de ácidos grasos

La vía de las pentosas fosfato (v. pág. 145) es el suministrador principal de NADPH, el equivalente reductor necesario para la síntesis de ácidos grasos. Por cada molécula de glucosa que entra en esta vía se obtienen dos NADPH. La conversión citosólica de malato en piruvato, en la que el malato es oxidado y descarboxilado por la *enzima málica* citosólica *(malato deshidrogenasa dependiente de $NADP^+$),* también genera NADPH citosólico (y CO_2), tal como se muestra en la figura 16-10. [Nota: el malato puede provenir de la reducción del OAA por la *malato deshidrogenasa dependiente de NADH* citosólica (v. fig. 16-10). Una fuente del NADH citosólico necesario para esta reacción la constituye el que se produce durante la glucólisis (v. pág. 101). El OAA puede, a su vez, proceder del citrato. Recuérdese que, como se muestra en la figura 16-6, el citrato, formado a partir del OAA y la acetil-CoA por la *citrato sintasa,* se desplaza de las mitocondrias al citosol, donde es disociado en acetil-CoA y OAA mediante la *ATP-citrato liasa*.] En la figura 16-11 se muestra un resumen de la interrelación entre el metabolismo de la glucosa y la síntesis de palmitato.

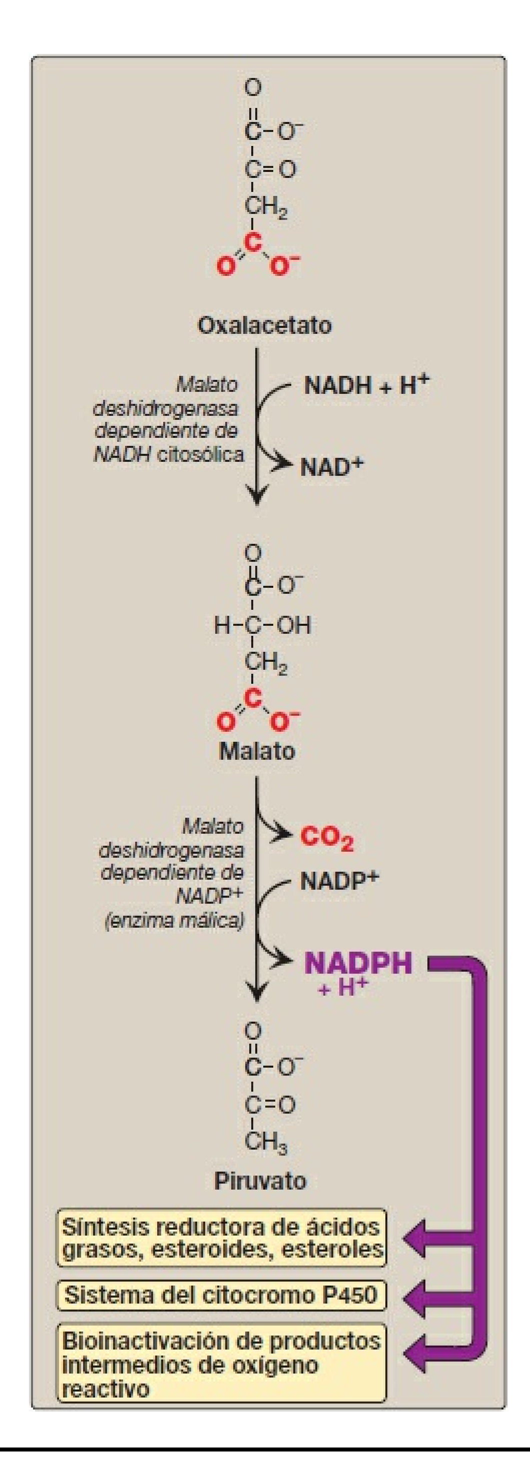


Figura 16-10 Conversión citosólica del oxalacetato en piruvato con la generación del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH). [Nota: la vía de las pentosas fosfato es también una fuente de (NADPH.] NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

E. Alargamiento ulterior de las cadenas de ácido graso

Aunque el palmitato, un AGCL completamente saturado de 16 carbonos (16:0), es el principal producto final de la actividad *ácido graso sintasa,* se puede alargar aún más mediante la adición de unidades de 2 carbonos al extremo carboxilo del retículo endoplásmico liso (REL). El alargamiento requiere un sistema de enzimas separadas

más que una enzima multifuncional. La malonil-CoA es el donante de dos carbonos, y el NADPH aporta los electrones. El cerebro posee una capacidad de alargamiento adicional que le permite producir los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) (más de 22 carbonos) necesarios para la síntesis de los lípidos cerebrales.

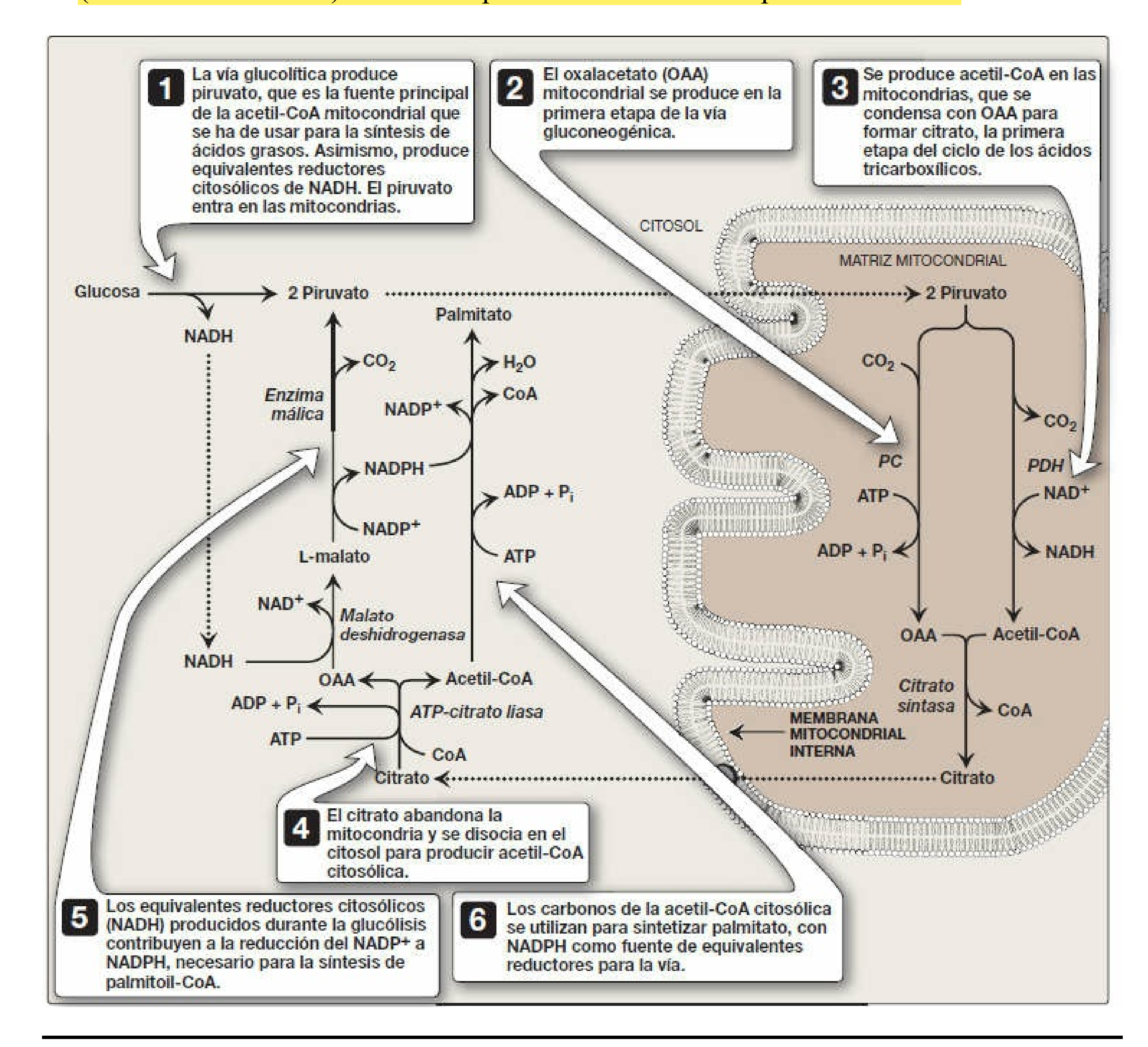


Figura 16-11 Interrelación entre el metabolismo de la glucosa y la síntesis de palmitato. ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; P_i, fosfato inorgánico; *PC, piruvato carboxilasa; PDH, piruvato deshidrogenasa.*

F. Desaturación de las cadenas de ácido graso

Las enzimas *(desaturasas)* también presentes en el REL son las responsables de desaturar los AGCL (es decir, de añadir enlaces dobles *cis*). Las reacciones de desaturación requieren O_2, NADH, citocromo b_5 y su *reductasa* unida a FAD. El ácido graso y el NADH se oxidan a medida que el O_2 se reduce a H_2O. El primer

doble enlace suele insertarse entre los carbonos 9 y 10, y produce principalmente ácido oleico, 18:1(9) así como pequeñas cantidades de ácido palmitoleico, 16:1(9). Se puede generar una variedad de ácidos grasos poliinsaturados combinando desaturaciones adicionales con alargamiento.

> Los seres humanos poseen *desaturasas* para los carbonos 9, 6, 5 y 4, pero carecen de la capacidad de introducir enlaces dobles entre el carbono 10 y el extremo ω de la cadena. A ello se debe que los ácidos poliinsaturados linoleico (ω-6) y linolénico (ω-3) sean nutrientes esenciales.

G. Almacenamiento de los ácidos grasos como componentes de los triacilgliceroles

Los monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles constan de 1, 2 o 3 moléculas de ácido graso esterificadas en una molécula de glicerol. Los ácidos grasos se esterifican a través de sus grupos carboxilo, lo que provoca la pérdida de la carga negativa y la formación de una «grasa neutra». [Nota: si una especie de acilglicerol es sólida a temperatura ambiente, se denomina «grasa», mientras que si es líquida, se llama «aceite».]

1. **Estructura:** los tres ácidos grasos esterificados en una molécula de glicerol para formar TAG normalmente no son del mismo tipo. El ácido graso en el carbono 1 normalmente está saturado, el del carbono 2 suele estar insaturado y el del carbono 3 puede ser cualquiera de las dos cosas. Recuérdese que la presencia de ácidos grasos insaturados reduce la T_f del lípido. En la figura 16-12 se muestra un ejemplo de 1 molécula de TAG.

2. **Almacenamiento:** puesto que los TAG son sólo ligeramente solubles en agua y no pueden formar micelas estables por sí mismos, se fusionan en los adipocitos blancos para formar grandes gotitas oleosas prácticamente anhidras. Estas gotas lipídicas citosólicas constituyen la mayor reserva de energía del organismo. [Nota: los TAG almacenados en los adipocitos pardos constituyen una fuente de calor a través de la termogénesis (v. pág. 78).]

3. **Síntesis de glicerol 3-fosfato:** el glicerol 3-fosfato es el aceptor inicial de ácidos grasos durante la síntesis de TAG. Existen dos vías para su producción (fig. 16-13). Tanto en el hígado (el lugar principal de la síntesis de TAG) como en el tejido adiposo puede producirse glicerol 3-fosfato a partir de glucosa, usando en primer lugar las reacciones de la vía glucolítica para producir dihidroxiacetona fosfato (DHAP; v. pág. 101). La DHAP se reduce a glicerol 3-fosfato por acción de la *glicerol 3-fosfato deshidrogenasa*. Una segunda vía, presente en el hígado pero no en el tejido adiposo, utiliza la *glicerol cinasa* para convertir el glicerol libre en glicerol fosfato (v. fig. 16-13). [Nota: el transportador de glucosa en los adipocitos (GLUT-4) depende de insulina (v. pág. 312). Así, cuando los niveles de glucosa en plasma (y, por tanto, de insulina en plasma) son bajos, los adipocitos poseen una

capacidad limitada para sintetizar glicerol fosfato y no pueden producir TAG *de novo.*]

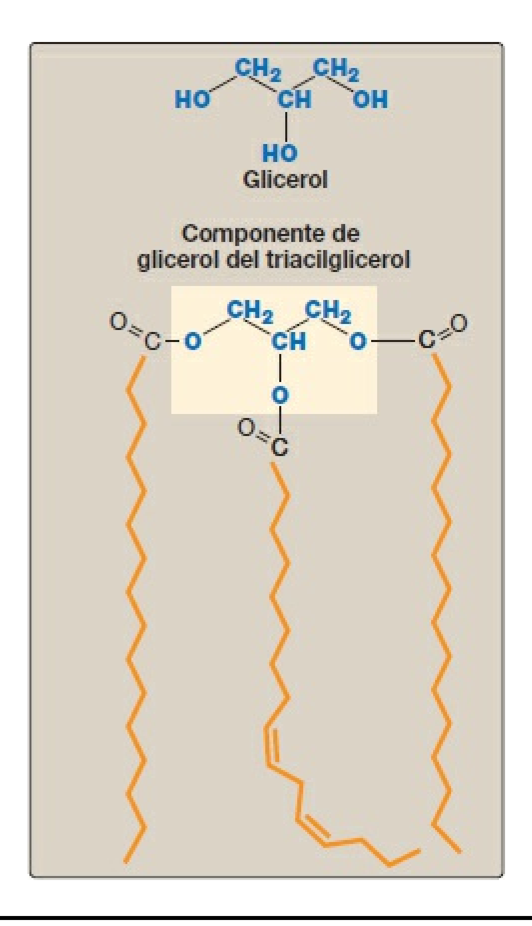


Figura 16-12 Triacilglicerol con un ácido graso insaturado en el carbono 2. Las porciones hidrófobas de la molécula se indican en naranja.

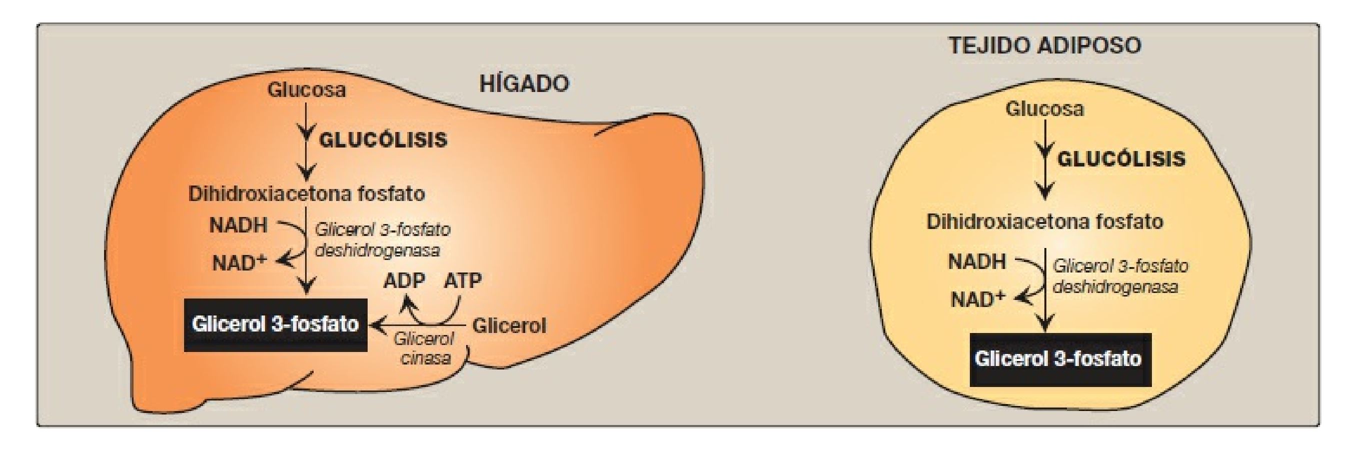


Figura 16-13 Vías para la producción de glicerol 3-fosfato en el hígado y el tejido adiposo. [Nota: el glicerol 3-fosfato también puede generarse en la gliceroneogénesis.] ADP, difosfato de adenosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

4. **Activación de un ácido graso libre**: un ácido graso debe convertirse en su forma activada (unida a CoA) para poder participar en procesos metabólicos como la

síntesis de TAG. Esta reacción, ilustrada en la figura 15-6, es catalizada por una familia de *acil-CoA sintetasas (tiocinasas)*.

5. **Síntesis de triacilglicerol a partir de glicerol 3-fosfato y de acilcoenzima A:** esta vía consta de cuatro reacciones, que se muestran en la figura 16-14. Abarcan la adición sucesiva de dos ácidos grasos procedentes de acil-CoA, la eliminación de fosfato y la adición del tercer ácido graso.

H. Diferentes destinos de los triacilgliceroles en el hígado y el tejido adiposo

En el TAB, los TAG se almacenan en una forma prácticamente anhidra como gotitas de grasa en el citosol de las células. Sirven de «depósito de grasa» y están listos para ser movilizados cuando el organismo los necesite como combustible. En el hígado sano se almacenan pocos TAG. La mayoría se exporta, empaquetados con otros lípidos y apolipoproteínas, para formar partículas lipoproteicas denominadas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL nacientes se secretan directamente a la sangre, donde maduran y tienen la función de distribuir los lípidos de origen endógeno a los tejidos periféricos. [Nota: recuérdese que los quilomicrones distribuyen principalmente lípidos alimentarios (de origen exógeno); v. cap. 15.] Las lipoproteínas plasmáticas se comentan en el capítulo 18.

IV. MOVILIZACIÓN DE LAS GRASAS ALMACENADAS Y OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

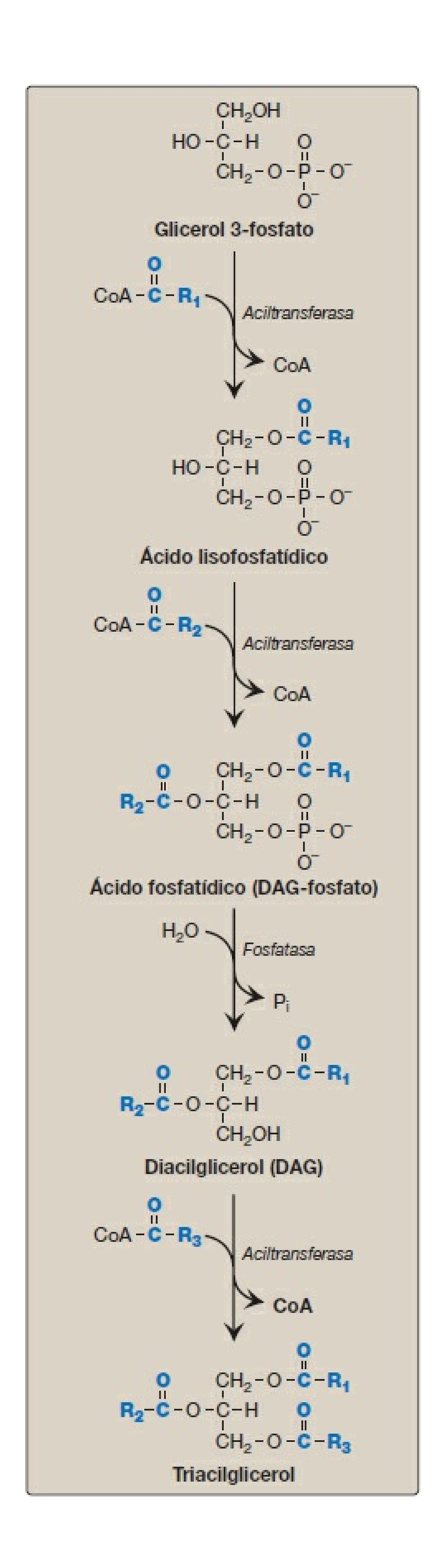
Los ácidos grasos almacenados en el TAB en forma de TAG neutros constituyen la mayor reserva de combustible almacenada del organismo. Los TAG proporcionan almacenes concentrados de energía metabólica puesto que son muy reducidos y prácticamente anhidros. El rendimiento de la oxidación completa de los ácidos grasos a CO_2 y H_2O asciende a 9 kcal/g de grasa (en comparación con las 4 kcal/g de las proteínas o los hidratos de carbono; v. fig. 27-5, pág. 359).

A. Liberación de ácidos grasos de la grasa

La movilización de las grasas almacenadas requiere la liberación hidrolítica de ácidos grasos y glicerol de su forma TAG. Este proceso de lipólisis es llevado a cabo por *lipasas*. Lo inicia la *triacilglicerol lipasa de tejido adiposo (ATGL, adipose triglyceride lipase),* que genera un diacilglicerol que constituye el sustrato preferido de la *lipasa sensible a hormonas (LSH)*. El producto monoacilglicerol (MAG) de la *LSH* es atacado por la *MAG lipasa*.

1. **Regulación de la lipasa sensible a hormonas:** la *LSH* es activa cuando es fosforilada por la *PKA,* una *3',5'-proteína cinasa dependiente del AMPc.* El AMPc se produce en el adipocito cuando las catecolaminas (tales como la adrenalina) se unen a los receptores β-adrenérgicos de la membrana celular y activan la *adenilato ciclasa* (fig. 16-15). El proceso es similar al de la activación de la *glucógeno*

fosforilasa (v. fig. 11-9). [Nota: puesto que la *ACC* es inhibida por la fosforilación hormonal, cuando se activa la cascada mediada por AMPc (v. fig. 16-8), la síntesis de ácidos grasos se desactiva y se activa la degradación de los TAG.] En presencia de una concentración plasmática elevada de insulina, la *LSH* es desfosforilada e inactivada. La insulina también suprime la expresión de *ATGL*. [Nota: las gotitas de grasa son recubiertas por una proteína (perilipina) que limita el acceso de la *LSH*. La fosforilación de perilipina por parte de la *PKA* también permite la translocación y unión de *LSH* a la gotita.]



booksmedicos.org

Figura 16-14 Síntesis de triacilglicerol. CoA, coenzima A; P_i, fosfato inorgánico; R_1-R_3, ácidos grasos activados.

2. **Destino del glicerol:** el glicerol liberado durante la degradación de los TAG no puede ser metabolizado por los adipocitos porque éstos carecen de *glicerol cinasa*. Por el contrario, el glicerol es transportado por la sangre hasta el hígado, donde puede fosforilarse. El glicerol 3-fosfato resultante puede usarse para formar TAG en el hígado o puede convertirse en DHAP invirtiendo la reacción de la *glicerol 3-fosfato deshidrogenasa* ilustrada en la figura 16-13. El DHAP puede participar en la glucólisis o en la gluconeogénesis.

3. **Destino de los ácidos grasos:** los ácidos grasos libres (no esterificados) atraviesan la membrana celular del adipocito y se unen a la albúmina plasmática. Son transportados a los tejidos, entran en las células, se activan convirtiéndose en sus derivados CoA y se oxidan para la obtención de energía en la mitocondria. Independientemente de sus niveles en sangre, los AGL en plasma no pueden ser aprovechados como combustible por los eritrocitos, que no poseen mitocondrias. El cerebro tampoco puede obtener energía de los ácidos grasos, pero las razones son menos claras. [Nota: más de 50 % de los ácidos grasos liberados de TAG adiposo se reesterifica a glicerol 3-fosfato. El TAB no expresa *glicerol cinasa,* y el glicerol fosforilado se produce por gliceroneogénesis, una versión incompleta de la gluconeogénesis: piruvato a OAA a través de la *piruvato carboxilasa* y OAA a fosfoenolpiruvato (PEP) a través de la *fosfoenolpiruvato carboxicinasa*. El PEP es convertido (por reacciones comunes de la glucólisis y la gluconeogénesis) a DHAP, que es reducido a glicerol 3-fosfato. El proceso reduce los AGL plasmáticos, moléculas asociadas a la resistencia de insulina en la diabetes de tipo 2 y la obesidad (v. pág. 343).]

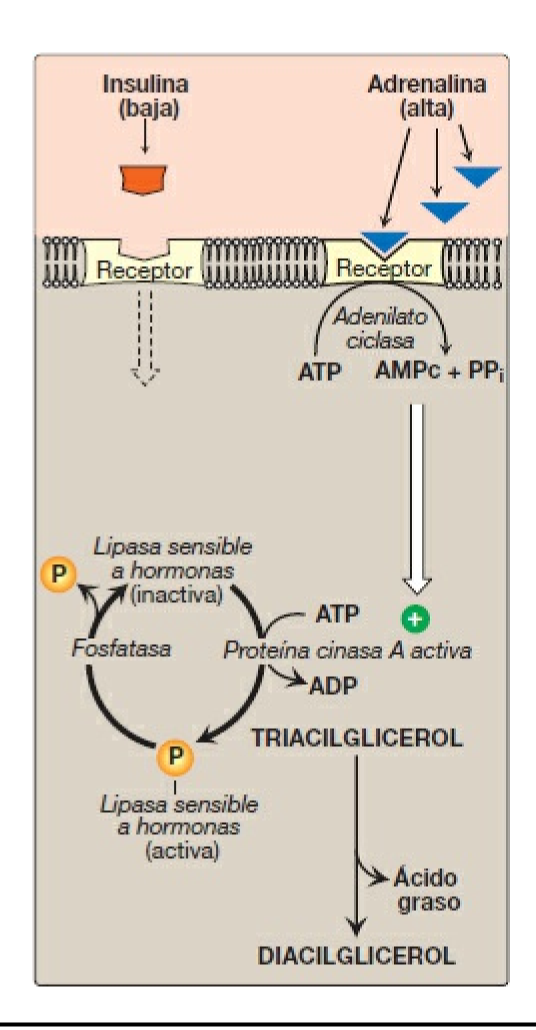


Figura 16-15 Regulación hormonal de la degradación de grasas en el adipocito. [Nota: el triacilglicerol es degradado a diacilglicerol por la *triacilglicerol lipasa*.] ADP, difosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; Ⓟ, fosfato; PP_i, pirofosfato.

B. β-oxidación de los ácidos grasos

La vía principal para el catabolismo de los ácidos grasos es una vía mitocondrial denominada β-oxidación, en la que se retiran sucesivamente fragmentos de 2 carbonos del extremo carboxilo del acil-CoA y se generan acetil-CoA, NADH y dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$).

1. **Transporte de los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias:** cuando un AGCL entra en una célula, se convierte en su derivado CoA en el citosol mediante la acción de la *acil-CoA sintetasa de ácidos grasos de cadena larga (tiocinasa),* una enzima de la membrana mitocondrial externa. Puesto que la β-oxidación se desarrolla en la matriz mitocondrial, el ácido graso debe ser transportado a través de la membrana mitocondrial interna, que es impermeable a la CoA. Por lo tanto, un portador especializado transporta el grupo acilo de cadena larga del citosol a la matriz mitocondrial. Este portador es la carnitina, y este proceso de transporte limitante de la velocidad se denomina lanzadera de la carnitina (fig. 16-16).

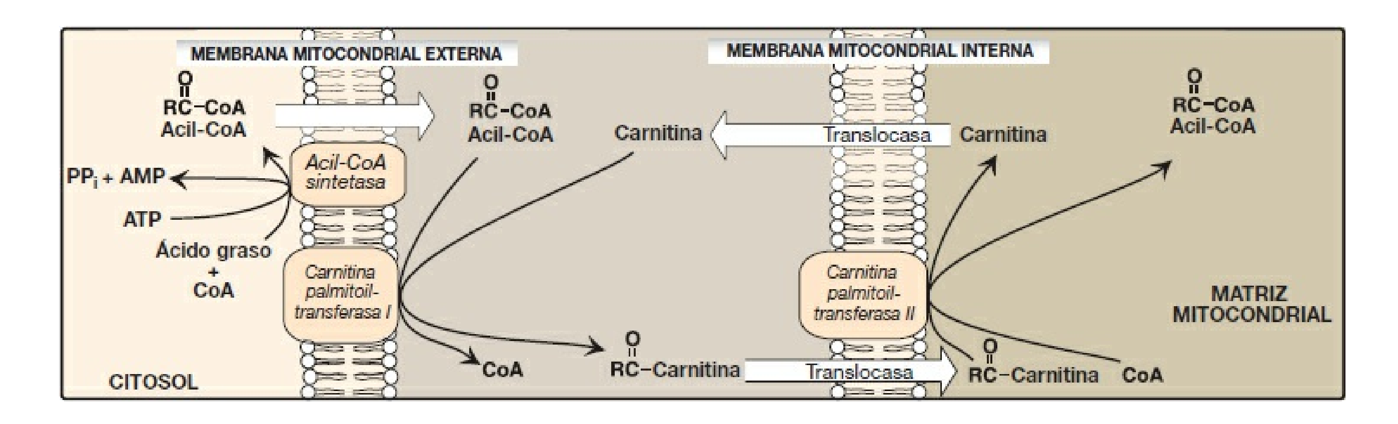


Figura 16-16 Lanzadera de carnitina. El efecto neto es que la acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga es transportada desde el exterior al interior de la mitocondria. AMP, monofosfato de adenosina; PP_i, pirofosfato.

a. Etapas de la translocación: en primer lugar se transfiere el grupo acilo de la CoA a la carnitina mediante la *carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I),* una enzima de la membrana mitocondrial externa. [Nota: la *CPT-I* también se conoce con el nombre de *CAT-I,* por *carnitina aciltransferasa I*.] Esta reacción forma acilcarnitina y regenera CoA libre. En segundo lugar, la acilcarnitina se transporta a la matriz mitocondrial a cambio de carnitina libre mediante la carnitina-acilcarnitina translocasa. La *carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II o CAT-II),* una enzima de la membrana mitocondrial interna, cataliza la transferencia del grupo acilo de la carnitina a la CoA en la matriz mitocondrial, regenerando así la carnitina libre.

b. Inhibidor de la lanzadera de la carnitina: la malonil-CoA inhibe la *CPT-I* e impide con ello la entrada de grupos acilo de cadena larga a la matriz mitocondrial. Por lo tanto, cuando se sintetizan ácidos grasos en el citosol (lo que viene indicado por la presencia de malonil-CoA), el palmitato recién producido no puede transferirse a la mitocondria ni ser degradado. [Nota: aunque el músculo no sintetiza ácidos grasos, contiene la isoforma mitocondrial de la *ACC (ACC2),* lo cual permite al músculo regular la β-oxidación.] La oxidación de ácidos grasos también se regula mediante el cociente acetil-CoA/CoA: cuando el cociente aumenta, la reacción de la *tiolasa* que requiere CoA disminuye (fig. 16-17).

c. Fuentes de carnitina: la carnitina puede obtenerse de la dieta; se encuentra principalmente en productos cárnicos. También puede sintetizarse a partir de los aminoácidos lisina y metionina mediante una vía enzimática presente en el hígado y en el riñón, pero no en el músculo esquelético ni en el cardíaco. Por lo tanto, estos tejidos dependen totalmente de la captación de carnitina proporcionada por la síntesis endógena o por la dieta y distribuida por la sangre. [Nota: el músculo esquelético contiene aproximadamente el 97 % de toda la carnitina presente en el organismo.]

d. Deficiencias de carnitina: el resultado de este tipo de deficiencias es la

reducción de la capacidad de los tejidos para utilizar los AGCL como combustible. La deficiencia primaria de carnitina está causada por alteraciones en un transportador de membrana que impide la absorción de carnitina por parte del músculo esquelético y cardíaco y el riñón. El tratamiento incluye los complementos de carnitina. La deficiencia secundaria de carnitina tiene lugar principalmente como resultado de alteraciones en la oxidación de ácidos grasos causante de la acumulación de acilcarnitinas que son excretadas en la orina, lo cual disminuye la disponibilidad de carnitina. La deficiencia secundaria adquirida de carnitina puede observarse, por ejemplo, en pacientes con una hepatopatía (disminución de la síntesis de carnitina) o en aquellos que toman el fármaco antiepiléptico ácido valproico (disminución de la reabsorción renal). [Nota: las alteraciones en la oxidación mitocondrial también pueden ser debidas a deficiencias en la *CPT-I* y la *CPT-II*. La deficiencia de *CPT-I* afecta al hígado, donde una incapacidad para utilizar los AGCL como combustible altera enormemente aquella capacidad de los tejidos para sintetizar glucosa (proceso endergónico) durante el ayuno. Esto puede llevar a hipoglucemia grave, coma y muerte. La deficiencia de *CPT-II* puede afectar al hígado y al músculo cardíaco y esquelético. La forma más habitual (y menos grave) afecta al músculo esquelético. Aparece como debilidad muscular con mioglobinemia tras el ejercicio prolongado. El tratamiento incluye evitar el ayuno y adoptar una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas, pero complementada con TAG de cadena media.]

2. **Entrada de los ácidos grasos de cadena corta y media en las mitocondrias:** los ácidos grasos con menos de 12 carbonos pueden atravesar la membrana mitocondrial interna sin la ayuda de carnitina ni del sistema de la *CPT*. Una vez dentro, son activados en sus derivados CoA por enzimas de la matriz y oxidados. [Nota: los ácidos grasos de cadena media abundan en la leche humana. Puesto que su oxidación no depende de la *CPT-I,* no están sujetos a inhibición por la malonil-CoA.]

3. **Reacciones de la β-oxidación:** en la figura 16-17 se muestra el primer ciclo de la β-oxidación. Consta de una secuencia de cuatro reacciones en la que participa el carbono β (carbono 3) y cuyo resultado es la reducción de la cadena de ácido graso en 2 carbonos en el extremo carboxilo. Las etapas incluyen una oxidación que produce $FADH_2$, una etapa de hidratación, una segunda oxidación que produce NADH y una disociación tiolítica que libera una molécula de acetil-CoA. Cada paso es catalizado por enzimas con especificidad de longitud de cadena. Estas cuatro etapas se repiten (n/2) – 1 veces (donde *n* es el número de carbonos) para los ácidos grasos saturados de cadenas con número par de carbonos y en cada ciclo se produce acetil-CoA más un NADH y un $FADH_2$. La acetil-CoA puede oxidarse o utilizarse en la cetogénesis hepática (v. más abajo). Las coenzimas reducidas son oxidadas por la cadena de transporte de electrones. La disociación tiolítica final

produce dos grupos acetilo. [Nota: la acetil-CoA es un efector alostérico positivo de la *piruvato carboxilasa* (v. pág. 119) y conecta así la oxidación de los ácidos grasos con la gluconeogénesis.]

4. **Rendimiento energético de la oxidación de ácidos grasos:** el rendimiento energético de la vía de la β-oxidación es elevado. Por ejemplo, la oxidación de una molécula de palmitoil-CoA a CO_2 y H_2O produce 8 acetil-CoA, 7 NADH y 7 $FADH_2$, a partir de los cuales se pueden generar 131 ATP. Sin embargo, la activación del ácido graso requiere 2 ATP. Por tanto, el rendimiento neto del palmitato es de 129 ATP (fig. 16-18). En la figura 16-19 se muestra una comparación de los procesos de síntesis y degradación de los ácidos grasos saturados de cadena larga con un número par de átomos de carbono.

booksmedicos.org

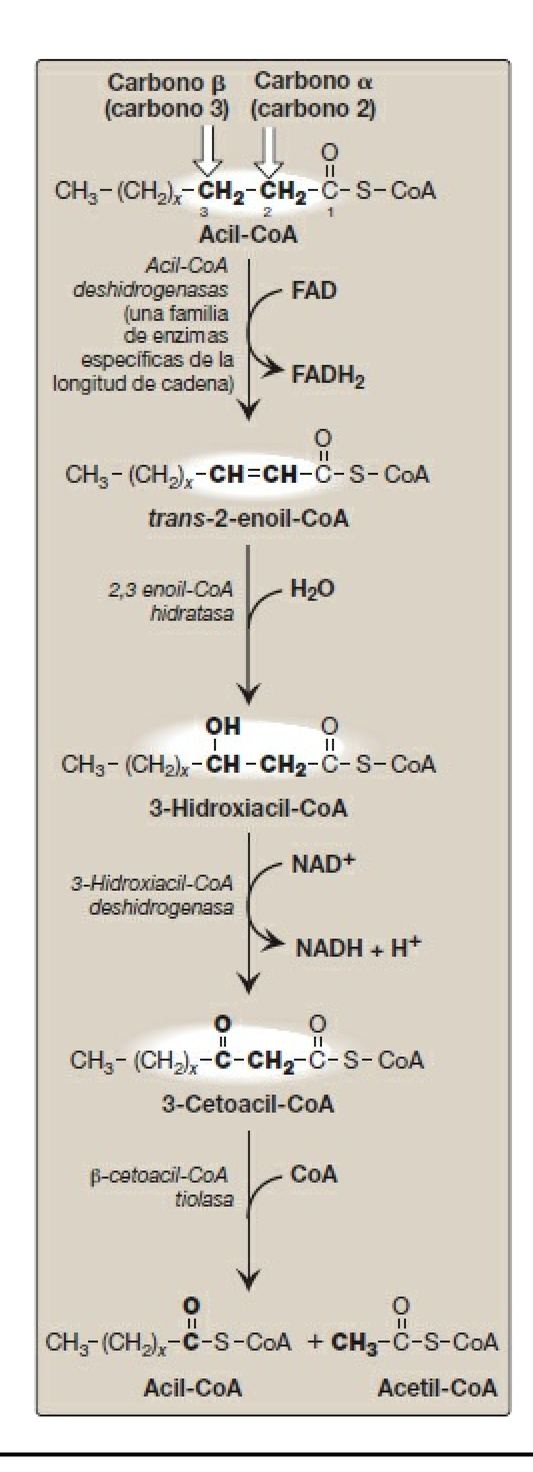


Figura 16-17 Enzimas que intervienen en la β-oxidación de la acil-CoA. [Nota: la *2,3-enoil-CoA hidratasa* requiere un doble enlace *trans* entre el carbono 2 y el 3.] FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

5. **Carencia de la acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media:** en las mitocondrias existen cuatro especies de *acil-CoA deshidrogenasas de ácidos grasos* y cada una presenta una especificidad distinta pero que se superpone por los ácidos grasos de cadena corta, media, larga o muy larga. La carencia de *acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (ADCM),* un trastorno

autosómico recesivo, es uno de los defectos metabólicos innatos más comunes y el más común en la oxidación de ácidos grasos: se observa en uno de cada 14 000 nacimientos en todo el mundo, con mayor incidencia en descendientes blancos de individuos noreuropeos. Causa decremento de la capacidad de oxidar ácidos grasos de 6 a 10 carbonos (que se acumulan y pueden medirse en la orina), hipoglucemia grave (porque los tejidos deben incrementar su dependencia de glucosa), e hipocetonemia (a causa de la menor producción de acetil-CoA). El tratamiento incluye evitar el ayuno. La carencia de *ADCM* se ha identificado como la causa de algunos casos descritos como síndrome de muerte súbita del lactante o síndrome de Reye.

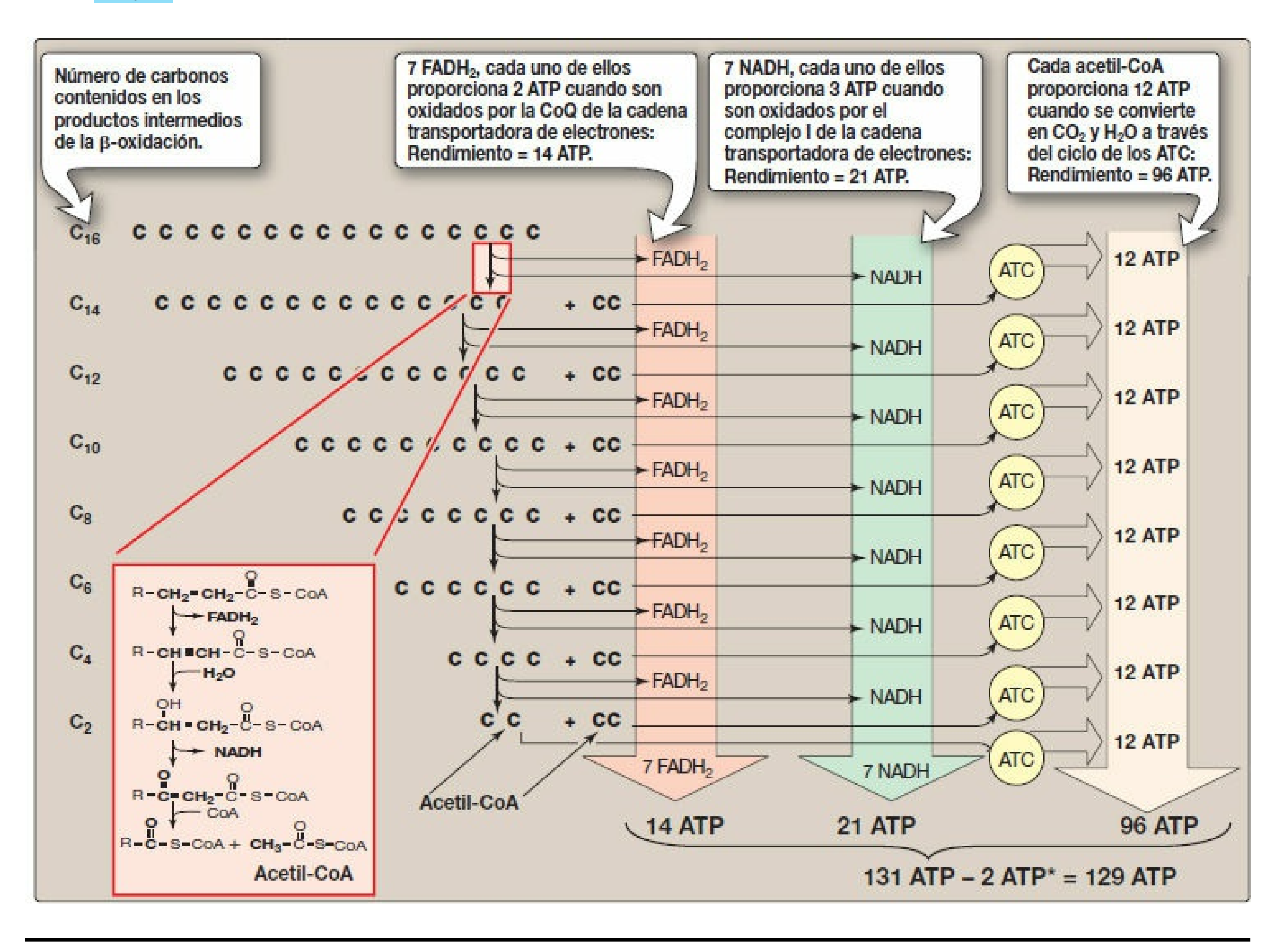


Figura 16-18 Resumen del rendimiento energético obtenido en la oxidación de palmitoil-CoA (16 carbonos). *La activación de palmitato a palmitoil-CoA requiere el equivalente de 2 ATP (ATP → AMP + PP_i). ATC, ácidos tricarboxílicos; CoQ, coenzima Q; $FADH_2$, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; NADH, difosfato de nicotinamida y adenina.

6. **Oxidación de ácidos grasos con un número impar de carbonos:** este proceso sigue los mismos pasos de la reacción que los ácidos grasos con un número par de carbonos, hasta que se alcanzan los tres carbonos finales. Este compuesto, la propionil-CoA, se metaboliza en una vía de tres etapas (fig. 16-20). [Nota: también

se produce propionil-CoA durante el metabolismo de ciertos aminoácidos (v. fig. 20-10.]

	SÍNTESIS	DEGRADACIÓN
Máximo flujo a través de la vía	Después de una comida rica en hidratos de carbono	En estado de inanición
Estado hormonal que favorece la vía	Cociente insulina/glucagón elevado	Cociente insulina/glucagón bajo
Tejido en el que se localiza principalmente	Sobre todo en el hígado	Músculo, hígado
Localización subcelular	Citosol	Principalmente en las mitocondrias
Portadores de grupos acilo/acetilo entre la mitocondria y el citosol	Citrato (mitocondria a citosol)	Carnitina (citosol a mitocondria)
Portadores activos que contienen fosfopanteteína	Dominio de la proteína portadora de acilo, coenzima A	Coenzima A
Coenzimas de oxidación-reducción	NADPH (reducción)	NAD^+, FAD (oxidación)
Dador/producto de 2 carbonos	Malonil-CoA: dador de un grupo acetilo	Acetil-CoA: producto de la β-oxidación
Activador	Citrato	
Inhibidor	Acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga (inhibe la *acetil-CoA carboxilasa*)	Malonil-CoA (inhibe la *carnitina palmitoiltransferasa I*)
Producto de la vía	Palmitato	Acetil-CoA
Proceso de cuatro etapas que se repite	Condensación, reducción, deshidratación, reducción	Deshidrogenación, hidratación, deshidrogenación, tiólisis

Figura 16-19 Comparación de la síntesis y la degradación de ácidos grasos saturados de cadena larga con un número par de átomos de carbono. CoA, coenzima A; FAD, dinucleótido de flavina y adenina; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

a. Síntesis de D-metilmalonil-coenzima A: en primer lugar, la propionil-CoA se carboxila formando D-metilmalonil-CoA. Como la mayoría de *ACC* y *carboxilasas,* la enzima *propionil-CoA carboxilasa* necesita forzosamente la coenzima biotina.

b. Formación de L-metilmalonil-coenzima A: a continuación, el isómero D se convierte en la forma L mediante la enzima *metilmalonil-CoA racemasa*.

c. Síntesis de succinil-coenzima A: por último, los carbonos de la L-metilmalonil-CoA se reorganizan para formar succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) (v. pág. 109). [Nota: éste es el único ejemplo de un precursor glucogénico generado en la oxidación de los ácidos grasos.] La enzima *metilmalonil-CoA mutasa* requiere una forma coenzimática de la vitamina B_{12} (desoxiadenosilcobalamina). La reacción de la *mutasa* es una de las dos únicas reacciones del organismo que requiere vitamina B_{12} (v. pág. 375). [Nota: los pacientes con una carencia de vitamina B_{12} excretan en la orina propionato y metilmalonato. Se han descrito dos tipos hereditarios de acidemia y aciduria metilmalónica hereditaria: en el primero, la *mutasa* es inexistente o deficiente (o presenta una menor afinidad por la coenzima) y en el otro, el paciente es incapaz

de convertir la vitamina B_{12} en su forma coenzimática. Cualquiera de los dos tipos causa acidosis metabólica y manifestaciones neurológicas.

7. **Oxidación de los ácidos grasos insaturados:** la oxidación de los ácidos grasos insaturados proporciona menos energía que la de los ácidos grasos saturados, ya que los primeros experimentan una menor reducción y, por lo tanto, producen un menor número de equivalentes reductores. La oxidación de ácidos grasos monoinsaturados, como el 18:1(9) (ácido oleico), requiere una enzima más, la *3,2-enoil-CoA isomerasa,* que convierte el derivado 3-*cis,* obtenido después de tres ciclos de β-oxidación, en el derivado 2-*trans,* necesario como sustrato para la *enoil-CoA hidratasa*. La oxidación de ácidos grasos poliinsaturados, como el 18:2(9,12) (ácido linoleico), requiere una *2,4-dienoil-CoA reductasa dependiente de NADPH* además de la *isomerasa*.

8. **β-oxidación en el peroxisoma:** los AGCML de más 22 átomos de carbono experimentan una β-oxidación preliminar en los peroxisomas porque los peroxisomas son el principal sitio de la *sintetasa* que activa ácidos grasos de esta longitud. El ácido graso acortado (unido a carnitina) se transfiere después a la mitocondria para que siga oxidándose. Al contrario que la β-oxidación mitocondrial, la deshidrogenación inicial en los peroxisomas es catalizada por una *acil-CoA oxidasa* que contiene FAD. El $FADH_2$ producido es oxidado por el oxígeno molecular, que se reduce a H_2O_2. Por tanto, no se genera ATP en esta etapa. El H_2O_2 se reduce a H_2O por acción de la *catalasa* (v. pág. 148). [Nota: los defectos genéticos que afectan a la capacidad para dirigir proteínas de la matriz a los peroxisomas (que causa el síndrome de Zellweger, un trastorno de la biogénesis peroxisómica) y los que afectan a la capacidad para transportar los AGCML a través de la membrana del peroxisoma (que causa la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X) inducen la acumulación de AGCML en sangre y en tejidos.]

C. α-oxidación peroxismática de los ácidos grasos

Ácido fitánico de cadena ramificada: este producto del metabolismo de la clorofila no es un sustrato para la *acil-CoA deshidrogenasa* a causa de la presencia de grupo metilo en su carbono β (fig. 16-21). En lugar de ello, es hidroxilado en el carbono α por la *fitanoil-CoA α-hidroxilasa (PhyH),* el carbono 1 es liberado en forma de CO_2 y el producto, pristanal de 19 carbonos, es oxidado a ácido pristánico, que es activado a su derivado CoA y sufre β-oxidación. La enfermedad de Refsum es un trastorno autosómico recesivo raro causado por una carencia de *PhyH* peroxisómica. El resultado es la acumulación de ácido fitánico en plasma y tejidos. Los síntomas son principalmente neurológicos, y el tratamiento consiste en la restricción alimentaria para detener el progreso de la enfermedad. [Nota: también se conoce la ω-oxidación (en el extremo metilo), y genera ácidos dicarboxílicos. Normalmente es una vía minoritaria del RE pero se observa su intensificación en condiciones como la carencia de *ADCM,* que limitan la β-oxidación de ácidos grasos.]

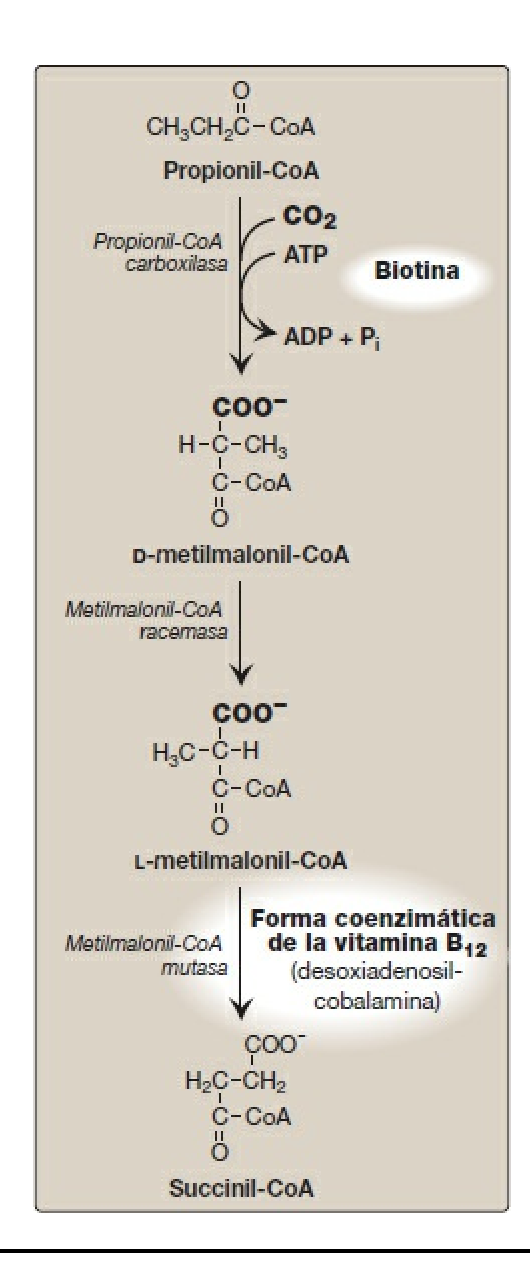


Figura 16-20 Metabolismo de la propionil-CoA. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

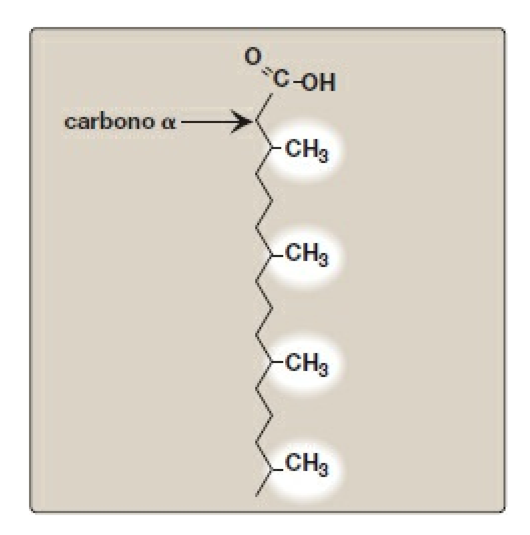


Figura 16-21 Ácido fitánico, un ácido graso de cadena ramificada.

V. CUERPOS CETÓNICOS: UN COMBUSTIBLE ALTERNATIVO PARA LAS CÉLULAS

Las mitocondrias hepáticas poseen la capacidad de convertir la acetil-CoA procedente de la oxidación de los ácidos grasos en cuerpos cetónicos. Los compuestos clasificados como cuerpos cetónicos son el acetoacetato, el 3-hidroxibutirato (también denominado β-hidroxibutirato) y la acetona (un producto secundario no metabolizado; fig. 16-22). [Nota: los dos cuerpos cetónicos funcionales son realmente los ácidos orgánicos.] El acetoacetato y el 3-hidroxibutirato son transportados por la sangre hacia los tejidos periféricos. Ellos pueden convertirse en acetil-CoA, que puede oxidarse en el ciclo de los ATC. Los cuerpos cetónicos constituyen importantes fuentes de energía para los tejidos periféricos ya que: *1)* son solubles en disoluciones acuosas y, por lo tanto, no necesitan ser incorporados en lipoproteínas ni transportados por la albúmina, como ocurre con los demás lípidos; *2)* se producen en el hígado durante los períodos en los que la cantidad de acetil-CoA presente supera su capacidad oxidativa, y *3)* los tejidos extrahepáticos, como el músculo esquelético y cardíaco, la mucosa intestinal y la corteza suprarrenal, los utilizan en función de su concentración en la sangre. Incluso el cerebro puede usar cuerpos cetónicos para contribuir a satisfacer sus necesidades energéticas si los niveles en sangre suben lo suficiente. De este modo, los cuerpos cetónicos ahorran glucosa, lo cual es importante durante períodos prolongados de ayuno (v. pág. 332.) [Nota: los trastornos de la oxidación de ácidos grasos se presentan como el cuadro general de hipocetosis (por menor disponibilidad de acetil-CoA) e hipoglucemia (por mayor dependencia de glucosa para obtener energía).]

A. Síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado: cetogénesis

Durante el ayuno, el hígado recibe una avalancha de ácidos grasos movilizados por el tejido adiposo. Los elevados niveles de acetil-CoA hepática resultantes, producidos principalmente por la oxidación de ácidos grasos, inhiben la *piruvato deshidrogenasa* (v. pág. 111) y activan la *piruvato carboxilasa* (v. pág. 119). El OAA producido se usa en el hígado para la gluconeogénesis en lugar de para el ciclo de los ATC, de manera que la acetil-CoA se aprovecha para la síntesis de cuerpos cetónicos. Además, la oxidación de ácidos grasos reduce el cociente NAD^+/NADH, y el aumento de NADH desplaza el OAA hacia el malato (v. pág. 113). Ello también lleva a la acetil-CoA a la cetogénesis (fig. 16-24). [Nota: la acetil-CoA para la cetogénesis también se genera a partir del catabolismo de los aminoácidos cetogénicos (v. pág. 262).]

1. **Síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A:** la primera etapa de síntesis, la formación de acetoacetil-CoA, se produce invirtiendo la reacción de la *tiolasa* de la oxidación de los ácidos grasos (v. fig. 16-17). La *3-hidroxi-3-metilglutaril* (*HMG)-CoA sintasa* mitocondrial combina una tercera molécula de acetil-CoA con acetoacetil-CoA para producir HMG-CoA. *La HMG-CoA sintasa* es el paso

limitante en la síntesis de cuerpos cetónicos y sólo se halla en cantidades considerables en el hígado. [Nota: la HMG-CoA es también un intermediario de la síntesis citosólica de colesterol (v. pág. 220). Las dos vías están separadas por su localización en la célula y por sus condiciones en ella.]

2. **Síntesis de los cuerpos cetónicos:** la HMG-CoA es escindida por la *HMG-CoA liasa* para producir acetoacetato y acetil-CoA, tal como se muestra en la figura 16-22. El acetoacetato puede reducirse para formar 3-hidroxibutirato, con NADH como dador de hidrógeno. El acetoacetato también puede descarboxilarse espontáneamente en la sangre para formar acetona, un compuesto volátil, no metabolizado biológicamente, que puede eliminarse con la respiración. El equilibrio entre acetoacetato y 3-hidroxibutirato viene determinado por el cociente NAD^+/NADH. Puesto que este cociente es bajo durante la oxidación de los ácidos grasos, se favorece la síntesis de 3-hidroxibutirato. [Nota: la generación de CoA libre durante la cetogénesis permite que continúe la oxidación de los ácidos grasos.]

B. Uso de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos: cetólisis

Aunque el hígado sintetiza constantemente niveles bajos de cuerpos cetónicos, su producción se vuelve mucho más significativa durante el ayuno, cuando se necesitan cuerpos cetónicos para suministrar energía a los tejidos periféricos. El 3-hidroxibutirato es oxidado a acetoacetato por la *3-hidroxibutirato deshidrogenasa,* produciendo NADH (fig. 16-23). El acetoacetato recibe después una molécula de CoA procedente de la succinil-CoA por acción de la *succinil-CoA:acetoacetato-CoA transferasa (tioforasa).* Esta reacción es reversible, pero el producto, la acetoacetil-CoA, se elimina activamente convirtiéndolo en 2 moléculas de acetil-CoA. Ello hace que la reacción sea directa. Los tejidos extrahepáticos, entre ellos el cerebro, pero no las células que carecen de mitocondrias (p. ej., los eritrocitos), oxidan así con eficacia el acetoacetato y el 3-hidroxibutirato. Por el contrario, el hígado, aunque produce activamente cuerpos cetónicos, carece de la *tioforasa* y, por tanto, es incapaz de utilizar los cuerpos cetónicos como combustible.

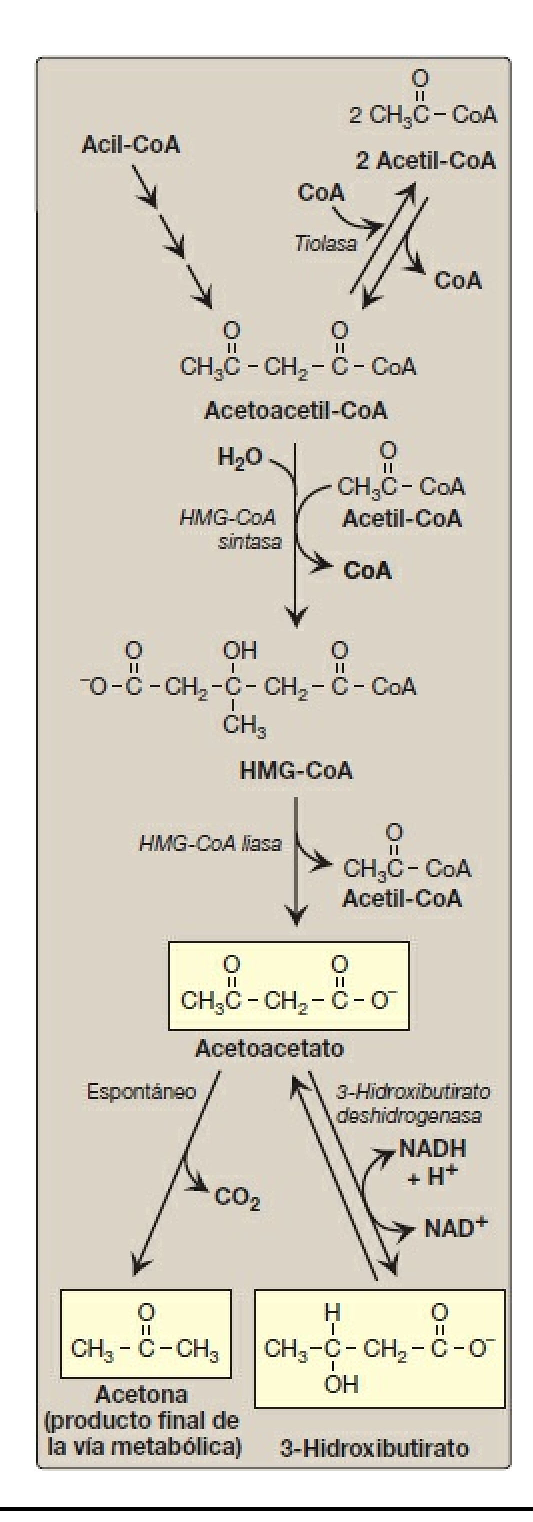


Figura 16-22 Síntesis de cuerpos cetónicos. [Nota: la liberación de CoA en la cetogénesis mantiene la oxidación continua de ácidos grasos.] CoA, coenzima A; HMG, hidroximetilglutarato; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

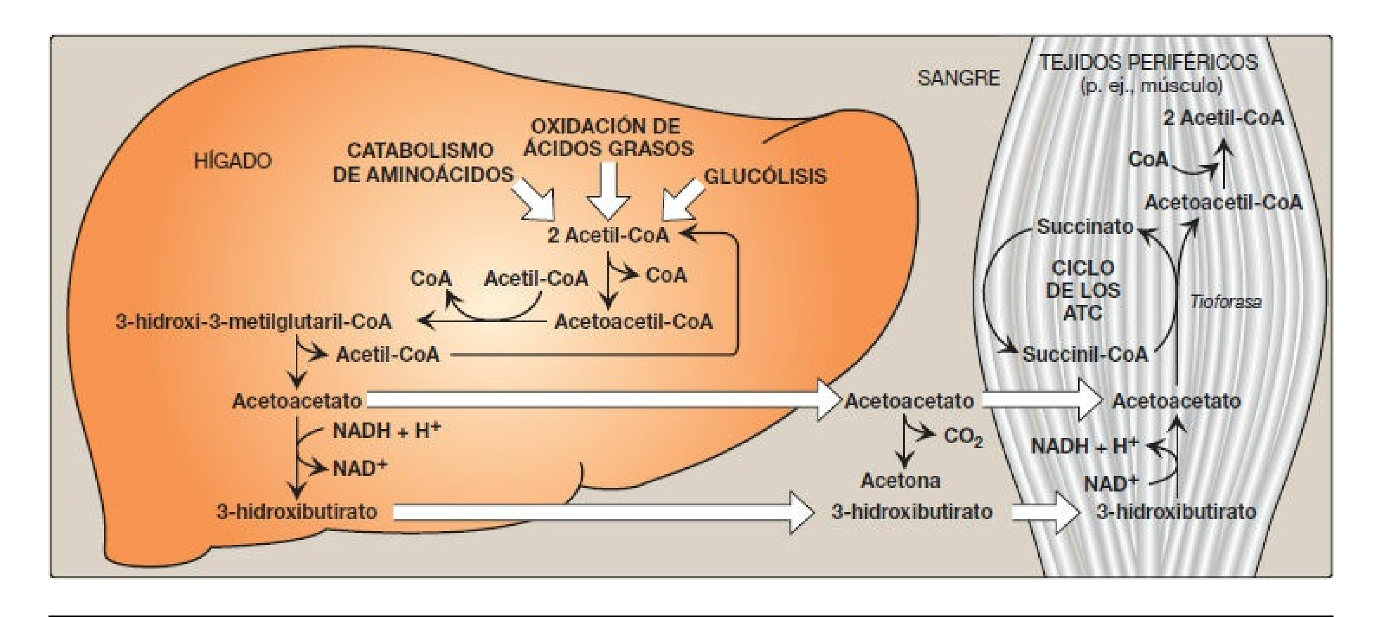


Figura 16-23 Síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado y su uso en los tejidos periféricos. El hígado y los eritrocitos no pueden utilizar los cuerpos cetónicos. [Nota: la *tioforasa* también se conoce como *succinil-CoA:acetoacetato CoA transferasa.*] CoA, coenzima A; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; ATC, ácidos tricarboxílicos.

C. Producción excesiva de cuerpos cetónicos en la diabetes mellitus

Cuando la velocidad de formación de cuerpos cetónicos es mayor que la de su utilización, sus niveles comienzan a subir en la sangre (cetonemia) y finalmente también en la orina (cetonuria). Esto se observa más a menudo en casos de diabetes mellitus de tipo 1 no controlada. En las personas diabéticas con una cetosis intensa, la excreción urinaria de cuerpos cetónicos puede ascender a nada menos que 5 000 mg/24 h y la concentración en sangre puede alcanzar los 90 mg/dl (frente a los menos de 3 mg/dl que se encuentran en los individuos normales). Un síntoma frecuente de cetoacidosis diabética es un aliento de olor afrutado que proviene de la mayor producción de acetona. El aumento de la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre provoca acidemia. [Nota: el grupo carboxilo de un cuerpo cetónico tiene un pK_a de aproximadamente 4. Por lo tanto, cada cuerpo cetónico pierde un protón (H^+) cuando circula por la sangre, lo que disminuye el pH. Asimismo, en la cetoacidosis diabética, la pérdida urinaria de glucosa y cuerpos cetónicos causa deshidratación. Por consiguiente, el mayor número de H^+ que circula en un menor volumen de plasma puede causar una acidosis grave (cetoacidosis).] También puede observarse cetoacidosis en los casos de ayuno prolongado (v. pág. 330) y consumo excesivo de etanol (v. pág. 318).

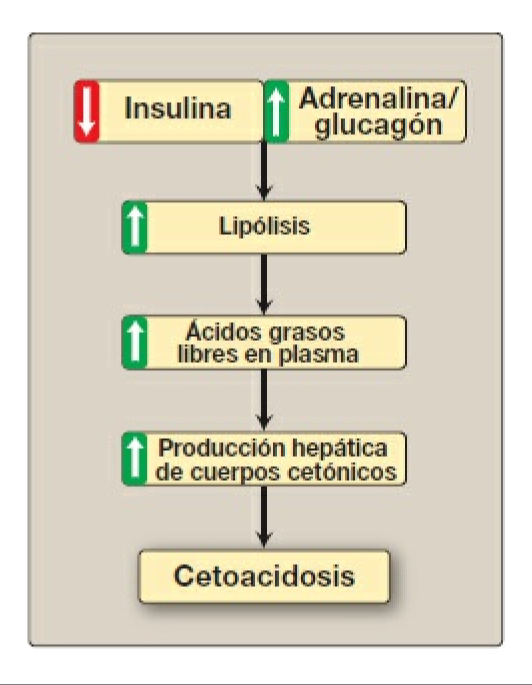


Figura 16-24 Mecanismo de la cetoacidosis diabética que se observa en la diabetes de tipo 1.

VI. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Generalmente una cadena hidrocarbonada lineal con un grupo carboxilo terminal, un ácido graso, puede ser **saturado** o **insaturado.** Hay dos ácidos grasos esenciales en la dieta: los **ácidos linoleico** y α **-linolénico.** Los ácidos grasos se sintetizan en el citosol del **hígado** después de una comida que contenga un exceso de hidratos de carbono y proteínas. Los carbonos utilizados para la síntesis de ácidos grasos son proporcionados por la **acetil-CoA,** la energía por el **ATP** y los equivalentes reductores por el **dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH;** fig. 16-25) proporcionados por la **vía de las pentosas fosfato** y la ***enzima málica.*** El **citrato** transporta unidades acetilo de 2 carbonos desde la matriz mitocondrial al citosol. La etapa regulada en la síntesis de ácidos grasos es catalizada por la ***acetil-CoA carboxilasa (ACC)*** que requiere **biotina.** El **citrato activa** alostéricamente la *ACC* y los **acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga la inhiben.** La *ACC* también puede activarse por la **insulina** e inactivarse por la ***proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK)*** en respuesta a **adrenalina, glucagón** o un **aumento de AMP.** El resto de las etapas de la síntesis de ácidos grasos son catalizadas por la enzima multifuncional ***ácido graso sintasa,*** que produce **palmitoil-CoA** añadiendo unidades de 2 carbonos de la malonil-CoA a una serie de aceptores de acilo. Los ácidos grasos pueden alargarse y desaturarse en el retículo endoplásmico (RE). Cuando el organismo requiere ácidos grasos para producir energía, la ***lipasa sensible a hormonas*** de los adipocitos (**activada** por **adrenalina** e **inhibida** por **insulina**) junto con otras *lipasas,* degrada los triacilgliceroles (TAG) almacenados. Los productos ácidos grasos son

transportados por la **albúmina sérica** al hígado y a los tejidos periféricos, en los que la oxidación de los ácidos grasos proporciona energía. El esqueleto de **glicerol** del TAG degradado es transportado por la sangre hacia el **hígado,** donde sirve de importante **precursor gluconeogénico.** La degradación de los ácidos grasos **(β-oxidación)** tiene lugar en las **mitocondrias.** La **lanzadera de carnitina** es necesaria para transportar **ácidos grasos de cadena larga** desde el citosol hacia la matriz mitocondrial. Se requieren una translocasa y las enzimas ***carnitina palmitoiltransferasas (CPT) I*** y ***II.*** La ***CPT-I*** es **inhibida** por la **malonil-CoA,** lo que impide la síntesis y la degradación simultáneas de ácidos grasos. En la mitocondria, los ácidos grasos se oxidan, produciendo **acetil-CoA, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH)** y **dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$).** La primera etapa de la vía de la β-oxidación la cataliza una de las cuatro *acil-CoA deshidrogenasas,* las cuales presentan cada una especificidad por la longitud de la cadena. La **carencia de *acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (ADCM)*** causa una reducción de la oxidación de los ácidos grasos (el proceso se detiene una vez que se produce un ácido graso de cadena intermedia), lo que tiene como resultado una hipocetonemia y una hipoglucemia grave. La oxidación de ácidos grasos con un número impar de carbonos avanza 2 carbonos cada vez (produciendo acetil-CoA) hasta que quedan 3 carbonos de **propionil-CoA.** Este compuesto es carboxilado a **metilmalonil-CoA** (por la ***propionil-CoA carboxilasa* que requiere biotina**), que se convierte después en **succinil-CoA** (un precursor gluconeogénico) mediante la ***metilmalonil-CoA mutasa*** que requiere **vitamina B_{12}.** Un defecto genético en la *mutasa* o una carencia de vitamina B_{12} causa **acidemia** y **aciduria metilmalónica.** La β-oxidación de los **ácidos grasos de cadena muy larga** y la α-oxidación de los ácidos grasos de cadena ramificada se produce en los peroxisomas. La ω-oxidación, una vía menor, ocurre en el RE. Las mitocondrias hepáticas pueden convertir la acetil-CoA procedente de la oxidación de ácidos grasos en los cuerpos cetónicos **acetoacetato** y **3-hidroxibutirato.** Los tejidos periféricos que poseen mitocondrias pueden oxidar el 3-hidroxibutirato a acetoacetato, que puede convertirse de nuevo en acetil-CoA, produciendo así energía para la célula. Al contrario que los ácidos grasos, los cuerpos cetónicos se utilizan en el cerebro y, por tanto, son combustibles importantes durante el ayuno. Debido a que el hígado carece de la capacidad de degradar cuerpos cetónicos, los sintetiza específicamente para los tejidos periféricos. Se produce una **cetoacidosis** cuando la velocidad de formación de los cuerpos cetónicos es mayor que la de su uso, lo que se observa en los casos de **diabetes mellitus de tipo 1** no controlada.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

16.1 Cuando el ácido oleico, 18:1(9), está desaturado en el carbono 6 y a continuación es alargado, ¿cuál es el producto?

A. 19:2(7,9).
B. 20:2 (n-6).
C. 20:2(6,9).
D. 20:2(8,11).

Respuesta correcta = D. Los ácidos grasos son alargados en el retículo endoplásmico por adición de 2 carbonos a la vez en el extremo carboxilo (carbono 1) de la molécula. Ello lleva los dobles enlaces del carbono 6 y el carbono 9 más lejos del carbono 1. 20:2(8,11) es un ácido graso de n-9 (ω-9).

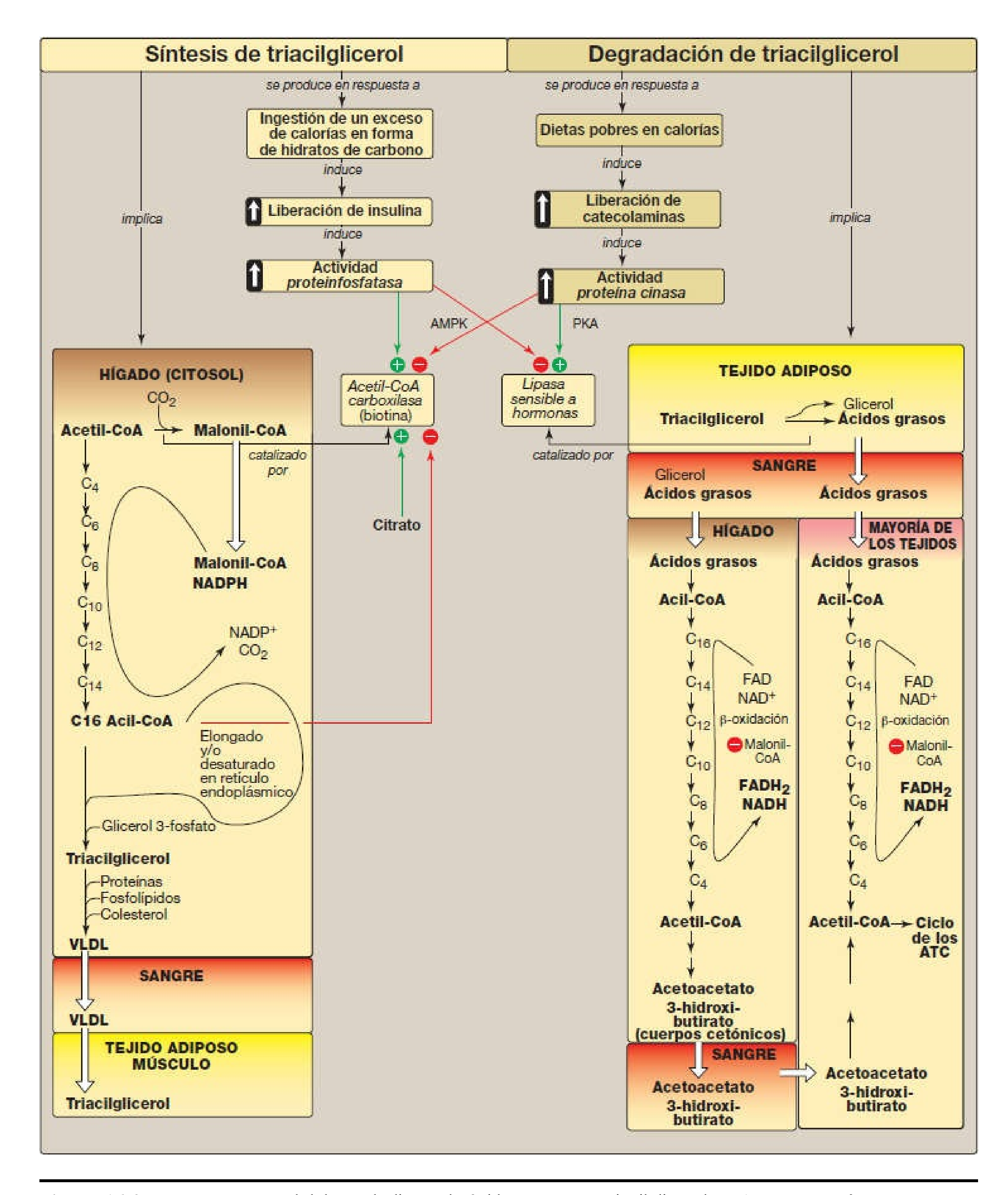


Figura 16-25 Mapa conceptual del metabolismo de ácidos grasos y triacilgliceroles. *AMPK, proteína cinasa activada por AMP;* ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; PKA, *proteína cinasa A;* VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

16.2 Un niño de 4 meses es evaluado por hipoglucemia de ayuno. Las pruebas analíticas

al ingreso ponen de manifiesto una baja concentración sanguínea de cuerpos cetónicos, carnitina libre y acilcarnitinas. La concentración sanguínea de ácidos grasos libres es elevada. ¿Qué deficiencia explicaría mejor estos resultados?

A. Triacilglicerol lipasa.
B. Transportador de carnitina.
C. Carnitina palmitoiltransferasa I.
D. Deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga.

Respuesta correcta = B. Una alteración en el transportador de la carnitina (deficiencia primaria de carnitina) disminuiría la concentración sanguínea de carnitina (como resultado de una mayor pérdida urinaria), así como la concentración tisular. En el hígado esto disminuye la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis. Por consiguiente, la concentración sanguínea de ácidos grasos libres aumenta. Las deficiencias en lipasa adiposa de triglicéridos disminuirían la disponibilidad de ácidos grasos. La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I elevaría la carnitina sanguínea. La presencia de alteraciones en cualquiera de las enzimas de la β-oxidación provocaría una deficiencia secundaria de carnitina, con un aumento de las acilcarnitinas.

16.3 Un adolescente pendiente de su peso intenta mantener una dieta carente de grasas durante un período de varias semanas. Si se examinara su capacidad para sintetizar diferentes lípidos, se encontraría una deficiencia en su capacidad para sintetizar:

A. Colesterol.
B. Glucolípidos.
C. Fosfolípidos.
D. Prostaglandinas.
E. Triacilgliceroles.

Respuesta correcta = D. Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico. El ácido araquidónico se sintetiza a partir del ácido linoleico, un ácido graso esencial que los seres humanos obtienen de los lípidos del alimento. El adolescente sería capaz de sintetizar todos los demás productos, aunque probablemente en cantidades algo menores.

16.4 Un niño de 6 meses fue hospitalizado después de sufrir una convulsión. Su historia clínica revela que algunos días antes su apetito disminuyó a causa de un «virus estomacal». En el momento de hospitalizarlo su glucemia era de 24 mg/dl (el valor normal para su edad es de 60 a 100). La orina fue negativa para cuerpos cetónicos y positiva para diversos ácidos dicarboxílicos. La concentración sanguínea de carnitina

era normal. Se establece un diagnóstico tentativo de carencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (ADCM). En pacientes con deficiencia de ADCM, la hipoglucemia en ayuno es consecuencia de:

A. Menor producción de acetil-CoA.

B. Menor capacidad de convertir acetil-CoA en glucosa.

C. Mayor conversión de acetil-CoA en acetoacetato.

D. Mayor producción de ATP y dinucleótido de nicotinamida y adenina.

Respuesta correcta = A. La alteración en la oxidación de ácidos grasos de menos de 12 carbonos de longitud causa una menor producción de acetil-CoA, el activador alostérico de la piruvato carboxilasa, una enzima gluconeogénica, y en consecuencia disminuye la concentración de glucosa. Para la síntesis neta de glucosa no puede utilizarse acetil-CoA. El acetoacetato es un cuerpo cetónico, y con la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media la cetogénesis disminuye como resultado de la menor producción de sustrato acetil-CoA. La alteración en la oxidación de los ácidos grasos significa que se fabrica menos ATP y dinucleótido de nicotinamida y adenina, y ambos son necesarios para la gluconeogénesis.

16.5 Explique por qué en el síndrome de Zellweger se acumulan ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) y ácido fitánico, mientras que en la adrenoleucodistrofia ligada a X sólo se acumulan AGCML.

El síndrome de Zellweger es causado por la incapacidad de dirigir proteínas de la matriz hacia el peroxisoma. Por tanto, resultan afectadas todas las actividades peroxisómicas porque es imposible la formación de peroxisomas funcionales. En la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, el defecto es la incapacidad de transportar ácidos grasos de cadena muy larga al interior del peroxisoma, pero otras funciones peroxisómicas, como la α-oxidación, son normales.

Metabolismo de los fosfolípidos, los glucoesfingolípidos y los eicosanoides

17

I. VISIÓN GENERAL DE LOS FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos son compuestos iónicos polares constituidos por un alcohol unido a un diacilglicerol (DAG) o a la esfingosina por medio de un enlace fosfodiéster. Al igual que los ácidos grasos, los fosfolípidos poseen una naturaleza anfipática, es decir, presentan una cabeza hidrófila, formada por el grupo fosfato más un alcohol cualquiera unido a él (p. ej., serina, etanolamina y colina, que se destacan en azul en la fig. 17-1 A), y una larga cola hidrófoba que contiene ácidos grasos o hidrocarburos derivados de ácidos grasos (que se muestran en naranja en la fig. 17-1 A). Los fosfolípidos constituyen los lípidos predominantes de las membranas celulares. En las membranas, la porción hidrófoba de una molécula fosfolipídica está asociada con las porciones no polares de otros componentes de la membrana, como los glucolípidos, las proteínas y el colesterol. La cabeza hidrófila (polar) del fosfolípido se extiende hacia el exterior, interactuando con el entorno acuoso intracelular o extracelular (v. fig. 17-1 A). Los fosfolípidos de membrana también constituyen una reserva de mensajeros intracelulares y, para algunas proteínas, los fosfolípidos sirven de anclaje a las membranas celulares. Los fosfolípidos que no son de membrana desempeñan funciones añadidas en el organismo, por ejemplo como componentes del surfactante pulmonar y como componentes esenciales de la bilis, donde sus propiedades detergentes ayudan a solubilizar el colesterol.

II. ESTRUCTURA DE LOS FOSFOLÍPIDOS

Existen dos clases de fosfolípidos: los que presentan glicerol (de la glucosa) como esqueleto y los que presentan esfingosina (de la serina y el palmitato). Ambas clases se encuentran como componentes estructurales en las membranas y ambas intervienen en la generación de moléculas de señalización lipídicas.

A. Fosfoglicéridos

Los fosfolípidos que contienen glicerol se denominan fosfoglicéridos (o glicerofosfolípidos). Los fosfoglicéridos constituyen la principal clase de fosfolípidos y son los lípidos predominantes de las membranas. Todos contienen (o derivan de) ácido fosfatídico (AF), que es un DAG con un grupo fosfato en el carbono 3 (fig. 17-1 B). El AF es el fosfoglicérido más sencillo y el precursor de los demás miembros de este grupo.

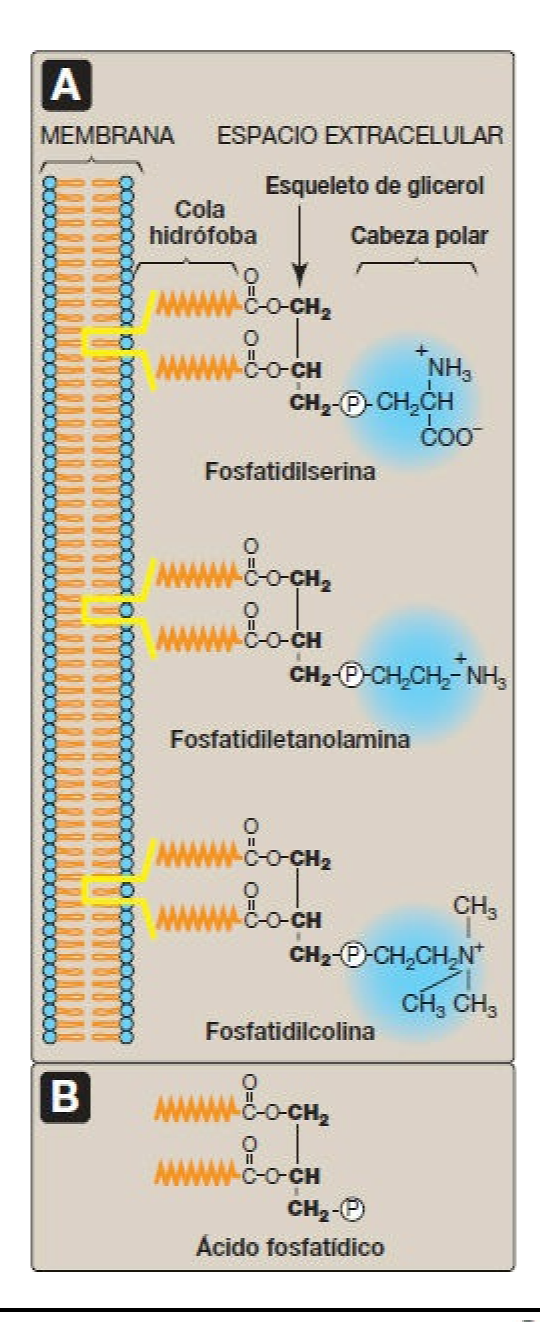


Figura 17-1 A. Estructuras de algunos fosfoglicéridos. **B.** Ácido fosfatídico. Ⓟ, fosfato (un anión).

1. **Fosfoglicéridos a partir del ácido fosfatídico y un alcohol:** el grupo fosfato del AF puede esterificarse para dar otro compuesto que contiene un grupo alcohol (v. fig. 17-1). Por ejemplo:

Serina	+	AF	→	fosfatidilserina (FS)
Etanolamina	+	AF	→	fosfatidiletanolamina (FE) (cefalina)
Colina	+	AF	→	fosfatidilcolina (FC) (lecitina)
Inositol	+	AF	→	fosfatidilinositol (FI)
Glicerol	+	AF	→	fosfatidilglicerol (FG)

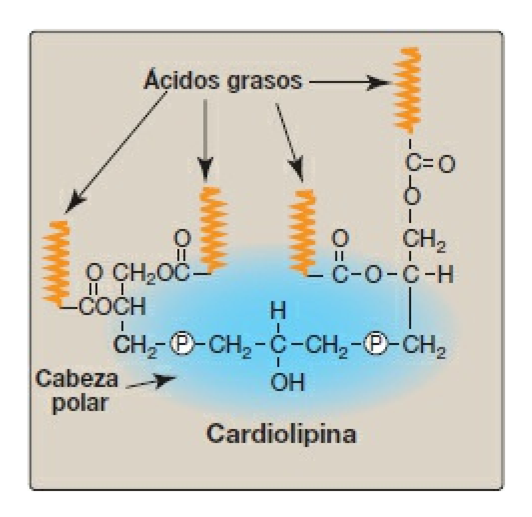


Figura 17-2 Estructura de la cardiolipina (difosfatidilglicerol). Ⓟ, fosfato.

2. **Cardiolipina:** 2 moléculas de AF esterificadas a través de sus grupos fosfato con 1 molécula de glicerol añadida forman la denominada cardiolipina, o difosfatidilglicerol (fig. 17-2). La cardiolipina se encuentra en las membranas de bacterias y eucariotas. En eucariotas, la cardiolipina es, en teoría, exclusiva de la membrana mitocondrial interna, donde mantiene la estructura y la función de algunos complejos respiratorios de la cadena de transporte de electrones. [Nota: la cardiolipina es antigénica y es reconocida por anticuerpos producidos contra *Treponema pallidum,* la bacteria que causa la sífilis.]

3. **Plasmalógenos:** cuando el ácido graso del carbono 1 de un fosfoglicérido es sustituido por un grupo alquilo insaturado, unido a la molécula de glicerol central mediante un enlace éter (en lugar de un enlace éster), se produce un fosfoglicérido éter conocido como plasmalógeno. Por ejemplo, la fosfatidaletanolamina, que es abundante en el tejido nervioso (fig. 17-3 A), es un plasmalógeno que presenta una estructura similar a la de la fosfatidiletanolamina. La fosfatidalcolina (abundante en el miocardio) es el otro lípido eterificado presente en cantidades significativas en los mamíferos. [Nota: los plasmalógenos utilizan el sufijo «al» en lugar de «il" en su denominación.]

4. **Factor activador de plaquetas:** un segundo ejemplo de un fosfoglicérido éter es el factor activador de plaquetas (FAP), que presenta un grupo alquilo saturado unido al carbono 1 mediante un enlace éter y un residuo acetilo (en lugar de un ácido graso) en el carbono 2 del esqueleto del glicerol (fig. 17-3 B). El FAP es sintetizado y liberado por diversos tipos celulares. Se une a receptores superficiales y desencadena potentes acontecimientos trombóticos e inflamatorios agudos. Por ejemplo, el FAP activa las células inflamatorias y media las reacciones de hipersensibilidad, inflamatorias agudas y anafilácticas. Provoca la agregación y activación plaquetarias y la generación de radicales superóxido por parte de neutrófilos y macrófagos alveolares para matar bacterias (v. pág. 148). También disminuye la tensión arterial. [Nota: el FAP es una de las moléculas bioactivas más

potentes que se conocen; es eficaz a concentraciones de tan sólo 10^{-11} mol/l.]

B. Esfingofosfolípidos: la esfingomielina

El esqueleto de la esfingomielina está constituido por el aminoalcohol esfingosina en vez del glicerol (fig. 17-4). Un ácido graso de cadena larga se une al grupo amino de la esfingosina por medio de un enlace amida, lo que da lugar a una ceramida que también puede servir de precursor de los glucolípidos (v. pág. 209). El grupo alcohol en el carbono 1 de la esfingosina se esterifica con fosforilcolina, generando esfingomielina, el único esfingofosfolípido de importancia que hay en los seres humanos. La esfingomielina es un constituyente importante de la vaina de mielina de las fibras nerviosas. [Nota: la vaina de mielina es una estructura membranosa estratificada que aísla y protege las fibras neuronales del sistema nervioso central (SNC).]

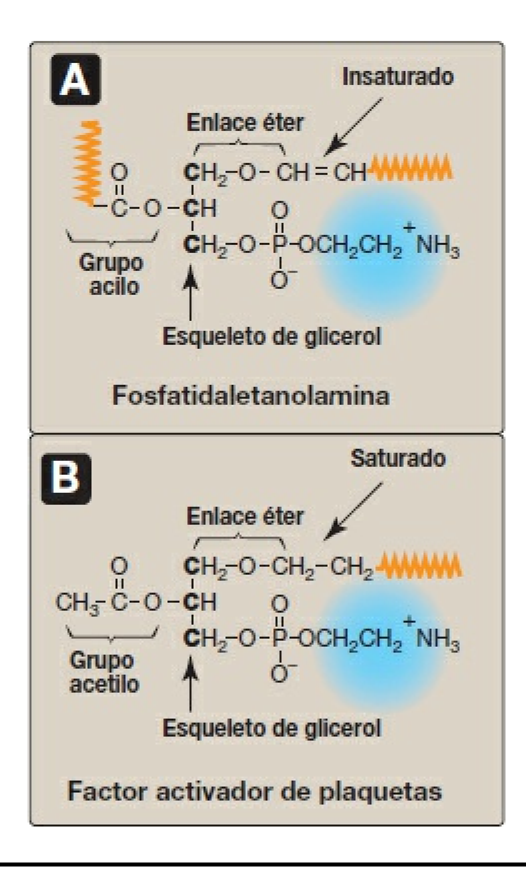


Figura 17-3 Fosfoglicéridos éter. **A.** El plasmalógeno fosfatidaletanolamina. **B.** Factor activador de plaquetas. (es una cadena hidrocarbonada hidrófoba larga.)

III. SÍNTESIS DE FOSFOLÍPIDOS

La síntesis de los fosfoglicéridos consiste en la donación del AF de un difosfato de citidina (CDP)-diacilglicerol a un alcohol o en la donación del fosfomonoéster del alcohol de un CDP-alcohol al 1,2-diacilglicerol (fig. 17-5). En ambos casos, la estructura unida al CDP se considera un «producto intermedio activado» y se libera monofosfato de citidina

(CMP) como producto secundario de la síntesis de los fosfoglicéridos. Por lo tanto, un concepto clave en la síntesis de fosfoglicéridos es la activación, o bien del DAG o bien del alcohol que se ha de añadir, mediante la unión a CDP. [Nota: el principio es similar al de la activación de los azúcares mediante su unión al difosfato de uridina (UDP) (v. pág. 126).] Los ácidos grasos esterificados con los grupos alcohol del glicerol pueden variar ampliamente, lo que contribuye a la heterogeneidad de este grupo de compuestos con ácidos grasos saturados habitualmente localizados en el carbono 1 y ácidos grasos insaturados que se hallan en el carbono 2. La mayoría de los fosfolípidos se sintetizan en el retículo endoplásmico liso. De allí son transportados al aparato de Golgi y después a las membranas de los orgánulos o a la membrana plasmática, o son secretados de la célula por exocitosis. [Nota: la síntesis de lípidos éteres a partir de fosfato de dihidroxiacetona tiene lugar en los peroxisomas.]

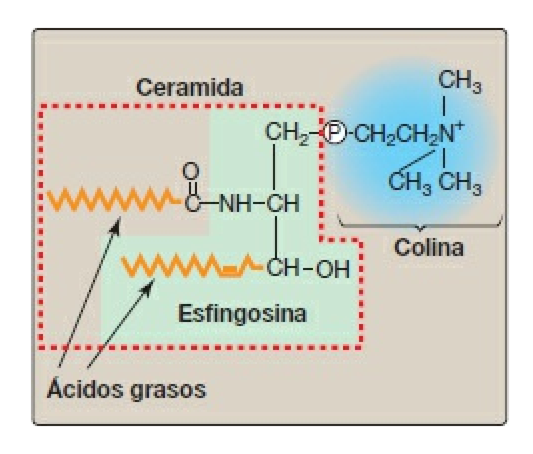


Figura 17-4 Estructura de la esfingomielina en la que se muestran los componentes esfingosina *(recuadro verde)* y ceramida *(recuadro punteado)*. Ⓟ, fosfato.

A. Ácido fosfatídico

El AF es el precursor de muchos otros fosfoglicéridos. Las etapas de síntesis, a partir de glicerol fosfato y 2 moléculas de acil-coenzima A (acil-CoA) se ilustran en la figura 16-14 (pág. 189), en la que el AF se muestra como precursor del triacilglicerol.

> Prácticamente todas las células, salvo los eritrocitos maduros, son capaces de sintetizar fosfolípidos, mientras que la síntesis de triacilglicerol se produce esencialmente en el hígado, el tejido adiposo, las glándulas mamarias durante la lactancia y las células de la mucosa intestinal.

B. Fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina

La FC y la FE son los fosfolípidos más abundantes en la mayoría de las células eucariotas. La vía principal de su síntesis utiliza colina y etanolamina procedentes de la dieta o del recambio de los fosfolípidos del organismo. [Nota: en el hígado, la FC también puede sintetizarse a partir de FS y FE (v. más adelante).]

1. **Síntesis a partir de colina y etanolamina preexistentes:** estas vías de síntesis implican la fosforilación de colina o de etanolamina por *cinasas,* seguida de la conversión en su forma activada, la CDP-colina o la CDP-etanolamina. Finalmente, se transfiere colina fosfato o etanolamina fosfato del nucleótido (liberando CMP) a 1 molécula de DAG (v. fig. 17-5).

   a. **Importancia de la reutilización de la colina:** si bien los seres humanos son capaces de sintetizar colina *de novo,* la reutilización de colina es importante porque la cantidad producida es insuficiente para nuestras necesidades. Así pues, la colina es un nutriente dietético esencial cuya ingesta adecuada (v. pág. 358) es de 550 mg para los varones y de 425 mg para las mujeres. [Nota: la colina también se utiliza para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor.]

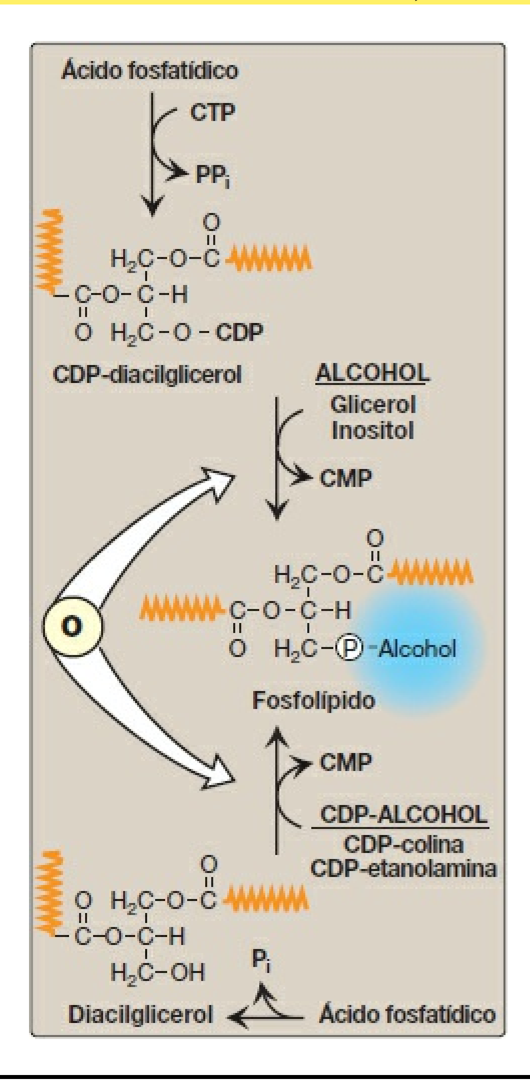


Figura 17-5 La síntesis de fosfolípidos requiere la activación de diacilglicerol o un alcohol por unión a difosfato de citidina (CDP). CMP, monofosfato de citidina; CTP, trifosfato de citidina; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato. (es una cadena hidrocarbonada de ácidos grasos.)

   b. **Función de la fosfatidilcolina en el surfactante pulmonar:** la ruta antes

descrita constituye la vía principal para la síntesis de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPFC, o dipalmitoil-lecitina). En la DPFC, el palmitato ocupa las posiciones 1 y 2 del glicerol. La DPFC, producida y secretada por los neumocitos de tipo II, es el componente lipídico mayoritario del surfactante pulmonar, la capa de líquido extracelular que recubre los alvéolos. El surfactante sirve para reducir la tensión superficial de esta capa de líquido, reduciendo la presión necesaria para volver a inflar los alvéolos y evitando así el colapso alveolar (atelectasias). [Nota: el surfactante es una mezcla compleja de lípidos (90 %) y proteínas (10 %) que reduce la tensión superficial en la que la DPFC es el componente principal.] El síndrome de insuficiencia respiratoria en lactantes prematuros se asocia a una producción y/o una secreción insuficiente de surfactante y causa una parte importante de los fallecimientos neonatales en los países occidentales.

> La madurez pulmonar del feto puede estimarse determinando el cociente entre la DPFC y la esfingomielina, representado habitualmente como cociente L (de lecitina)/E, en el líquido amniótico. Un valor de 2 o superior es evidencia de madurez, pues refleja el desplazamiento clave de la síntesis de esfingomielina a la de DPFC que se produce en los neumocitos en torno a las 32 semanas de gestación.

La maduración pulmonar puede acelerarse administrando glucocorticoides a la madre poco antes del parto para inducir la expresión de genes específicos. También puede administrarse un surfactante natural o sintético (por instilación intratraqueal) tras el nacimiento. [Nota: el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, observado en todos los grupos de edad, se debe a afectación alveolar (provocada por una infección, lesión o aspiración) que lleva a la acumulación de líquidos en los alvéolos, lo cual impide el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono.]

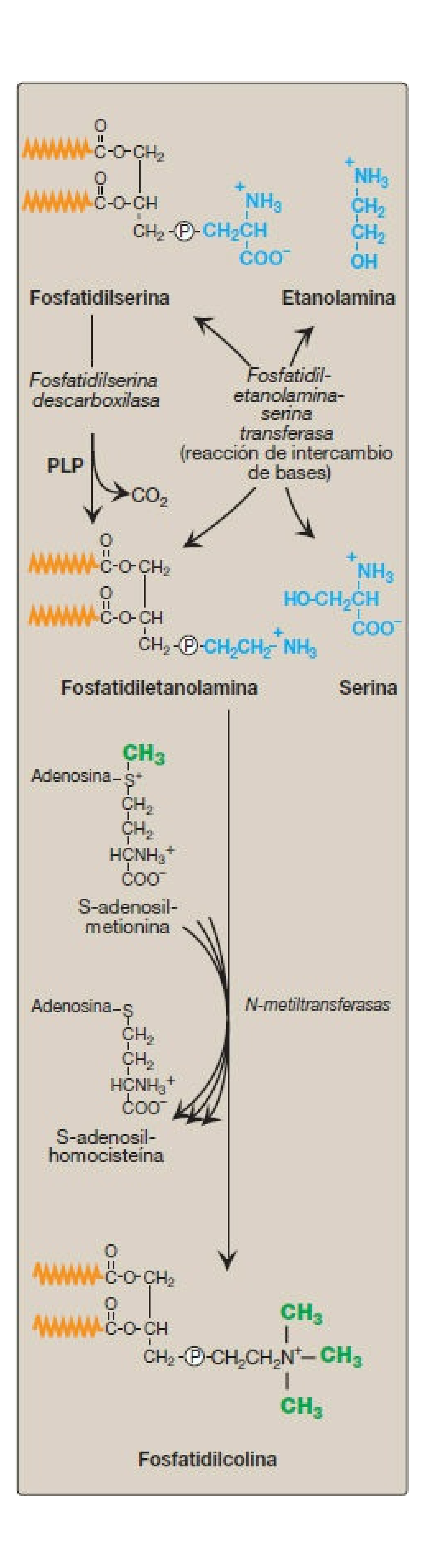
2. **Síntesis de fosfatidilcolina a partir de fosfatidilserina en el hígado:** el hígado requiere un mecanismo de producción de FC aun cuando los niveles de colina libre sean bajos, ya que exporta cantidades significativas de FC a la bilis y como componente de las lipoproteínas séricas. Para proporcionar la FC necesaria, la FS se descarboxila a FE mediante la *FE descarboxilasa,* una enzima que requiere fosfato de piridoxal (PLP) como coenzima. A continuación, la FE se somete a tres etapas de metilación para producir FC, como se ilustra en la figura 17-6. La S-adenosilmetionina es el dador de los grupos metilo (v. pág. 264).

C. Fosfatidilserina

La síntesis de FS en los tejidos de mamíferos la constituye la reacción de intercambio de bases en la que la etanolamina de la FE es reemplazada por serina libre (v. fig. 17-6). Aunque es reversible, esta reacción se usa principalmente para producir la FS

necesaria para la síntesis de membranas.

booksmedicos.org



Fosfatidilserina
Etanolamina
Fosfatidilserina descarboxilasa
PLP
CO_2
Fosfatidil-etanolamina-serina transferasa (reacción de intercambio de bases)
Fosfatidiletanolamina
Serina
S-adenosil-metionina
Adenosina
N-metiltransferasas
S-adenosil-homocisteína
Fosfatidilcolina

Figura 17-6 Síntesis de fosfatidilcolina a partir de fosfatidilserina en el hígado. (es una cadena hidrocarbonada de ácidos grasos.) Ⓟ, fosfato; PLP, fosfato de piridoxal.

D. Fosfatidilinositol

El fosfatidilinositol (FI) se sintetiza a partir de inositol libre y CDPdiacilglicerol, como se muestra en la figura 17-5. El FI es un fosfolípido inusual en el sentido de que contiene con mayor frecuencia ácido esteárico en el carbono 1 y ácido araquidónico en el carbono 2 del glicerol. Por tanto, el FI constituye una reserva de ácido araquidónico en las membranas, lo que proporciona el sustrato para la síntesis de prostaglandinas en caso necesario (v. pág. 213 para más información sobre estos compuestos). [Nota: se constata asimetría en la composición de los fosfolípidos de la membrana celular. La FS y el FI, por ejemplo, se hallan principalmente en la capa interna. La asimetría es alcanzada por enzimas conocidas como las «flipasas» y las «flopasas».]

1. **Función en la transmisión de señales a través de las membranas:** la fosforilación del FI unido a la membrana produce polifosfoinosítidos, como el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2, fig. 17-7). La escisión hidrolítica de PIP_2 por la *fosfolipasa C* tiene lugar como respuesta a la unión de varios neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento a receptores acoplados a la proteína G (tales como el receptor α_1-adrenérgico) de la membrana celular y a la activación de la subunidad alfa G_q (fig. 17-8). Los productos de esta escisión, el inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y el DAG, median la movilización de calcio intracelular y la activación de la *proteína cinasa C*, que actúan de manera sinérgica para provocar respuestas celulares específicas. De este modo se realiza la transmisión de señales a través de la membrana.

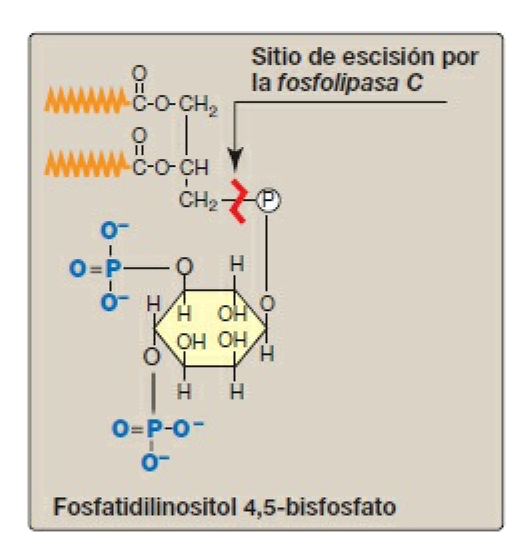


Figura 17-7 Estructura del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato. La escisión por *fosfolipasa C* produce inositol 1,4,5-trisfosfato y diacilglicerol. (es una cadena hidrocarbonada de ácidos grasos.) Ⓟ, fosfato.

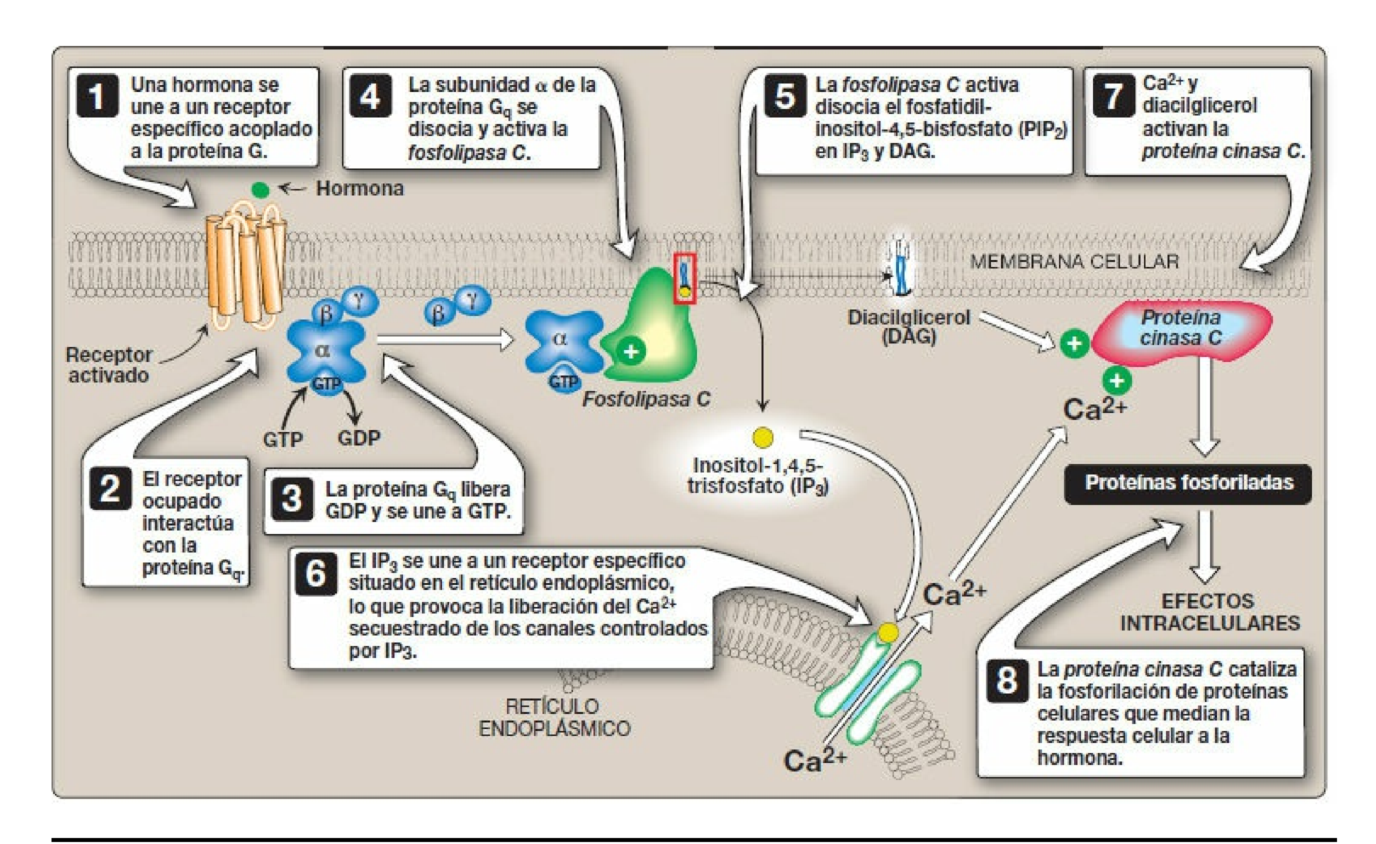


Figura 17-8 Función del inositol trisfosfato y del diacilglicerol en la señalización intracelular. GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina.

2. **Función en el anclaje de las proteínas de membrana:** proteínas específicas pueden unirse covalentemente al FI ligado a la membrana por medio de un puente de hidrato de carbono (fig. 17-9). La *fosfatasa alcalina, una* enzima digestiva de la superficie del intestino delgado que ataca los fosfatos orgánicos, es un ejemplo de proteína unida a tal anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GFI). [Nota: las proteínas unidas al GFI también se encuentran en una variedad de protozoos parásitos, tales como tripanosomas y leismania.] El estar unidas a un lípido de membrana (antes que ser una parte integral de la membrana) permite a las proteínas ancladas al GFI una mayor movilidad lateral sobre la superficie de la membrana plasmática. La proteína se puede disociar de su ancla por acción de la *fosfolipasa C* (v. fig. 17-8), liberando DAG. [Nota: una deficiencia en la síntesis de GFI en las células hematopoyéticas provoca una enfermedad hemolítica, la hemoglobinuria paroxística nocturna.]

E. Fosfatidilglicerol y cardiolipina

El fosfatidilglicerol existe en cantidades relativamente elevadas en las membranas mitocondriales y es, al mismo tiempo, un precursor de la cardiolipina (difosfatidilglicerol). Su síntesis tiene lugar mediante una reacción de dos pasos a partir de CDP-diacilglicerol y glicerol 3-fosfato. La cardiolipina (v. fig. 17-2) se sintetiza a partir de la transferencia de diacilglicerolfosfato del CDP-diacilglicerol a una molécula preexistente de fosfatidilglicerol.

F. Esfingomielina

La esfingomielina (un fosfolípido que tiene como base la esfingosina) es un lípido estructural fundamental de las membranas del tejido nervioso. La síntesis de esfingomielina se muestra en la figura 17-10. Brevemente, la palmitoil-CoA se condensa con serina y se libera la CoA y el grupo carboxilo (en forma de CO_2) de la serina. [Nota: esta reacción, al igual que las reacciones de descarboxilación que intervienen en la síntesis de FE a partir de FS, y de reguladores a partir de aminoácidos (p. ej., de las catecolaminas a partir de tirosina; v. pág. 286), requiere PLP (un derivado de la vitamina B_6) como coenzima (v. pág. 378).] En una reacción que requiere dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH), el producto se reduce a esfinganina (dihidroesfingosina), que se acetila en el grupo amino con un ácido graso de cadena larga y después se desatura para producir una ceramida, el precursor inmediato de la esfingomielina (y otros esfingolípidos, tal como se describe en la pág. 208).

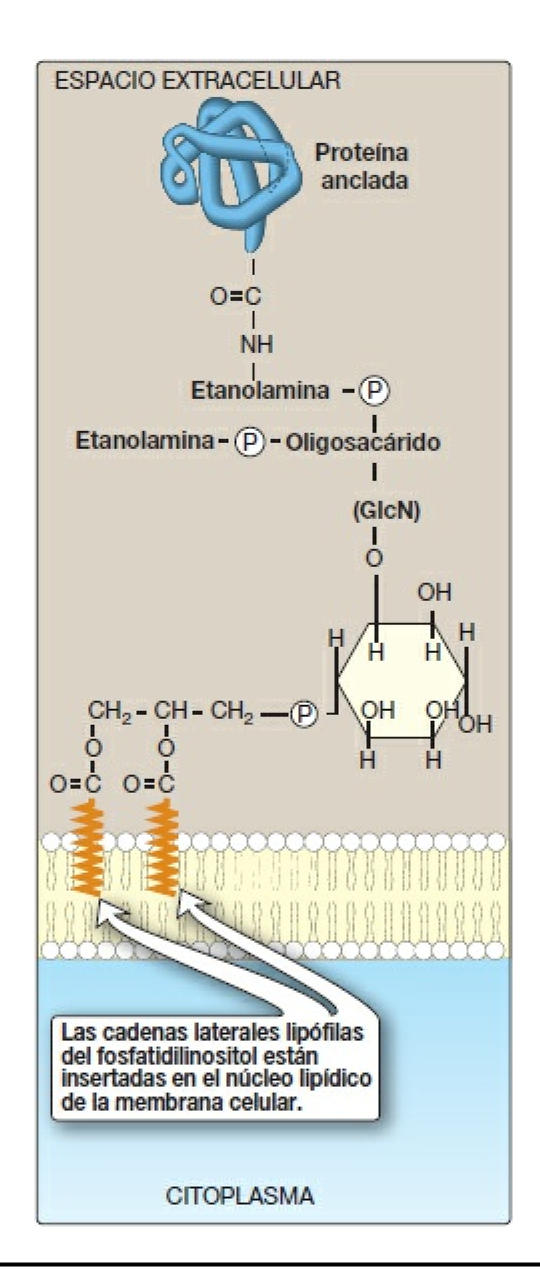


Figura 17-9 Ejemplo del anclaje de una proteína de membrana a través de glucosilfosfatidilinositol (GFI). GlcN, glucosamina; Ⓟ, fosfato.

> Las ceramidas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la barrera de hidropermeabilidad de la piel. La disminución de la concentración de ceramidas se relaciona con numerosas enfermedades cutáneas.

Se transfiere fosforilcolina de la fosfatidilcolina a la ceramida, produciendo esfingomielina y diacilglicerol. [Nota: la esfingomielina de la vaina de mielina contiene predominantemente ácidos grasos de cadena más larga, como el ácido lignocérico y el ácido nervónico, mientras que la esfingomielina de la materia gris del cerebro contiene principalmente ácido esteárico.]

IV. DEGRADACIÓN DE LOS FOSFOLÍPIDOS

La degradación de los fosfoglicéridos se lleva a cabo mediante *fosfolipasas* que se encuentran en todos los tejidos y en el jugo pancreático (v. la exposición sobre la digestión de fosfolípidos, pág. 175). Numerosas toxinas y venenos poseen actividad *fosfolipasa,* y muchas bacterias patógenas producen *fosfolipasas* que disuelven las membranas celulares y permiten la propagación de la infección. La esfingomielina es degradada por la *fosfolipasa* lisosómica, la *esfingomielinasa* (v. más adelante).

A. Fosfoglicéridos

Las *fosfolipasas* hidrolizan los enlaces fosfodiéster de los fosfoglicéridos; cada enzima corta el fosfolípido en un sitio específico. Las principales *fosfolipasas* se muestran en la figura 17-11. [Nota: la retirada del ácido graso del carbono 1 o 2 de un fosfoglicérido produce un lisofosfoglicérido, que es el sustrato para las *lisofosfolipasas.*] Las *fosfolipasas* liberan moléculas que pueden servir de segundos mensajeros (p. ej., DAG e IP_3) o que constituyen sustratos para la síntesis de mensajeros (p. ej., el ácido araquidónico). Las *fosfolipasas* no sólo son responsables de la degradación de los fosfolípidos sino también de su «remodelación». Por ejemplo, las *fosfolipasas* A_1 y A_2 eliminan ácidos grasos específicos de los fosfolípidos unidos a la membrana, que pueden ser reemplazados por ácidos grasos distintos usando la *acil-CoA transferasa*. Este mecanismo constituye una manera de crear el surfactante pulmonar único, la DPFC (v. pág. 204), y de asegurar la unión del carbono 2 del FI (y a veces de la FC) al ácido araquidónico. [Nota: el síndrome de Barth, un trastorno infrecuente ligado al cromosoma X, que se caracteriza por miocardiopatía, debilidad muscular y neutropenia, se produce como consecuencia de defectos en la reestructuración de la cardiolipina.]

Palmitoil-CoA + Serina → (CO_2, CoA; PLP; NADPH + H^+ → $NADP^+$) → Esfinganina (dihidroesfingosina)

FAD → $FADH_2$; Acil-CoA → CoA

Esfingosina

Ceramida

Fosfatidilcolina → Diacilglicerol

Colina

Fosforilcolina

Esfingomielina

Figura 17-10 Síntesis de esfingomielina. CoA, coenzima A; FAD (H_2), dinucleótido de flavina y adenina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; PLP, fosfato de piridoxal.

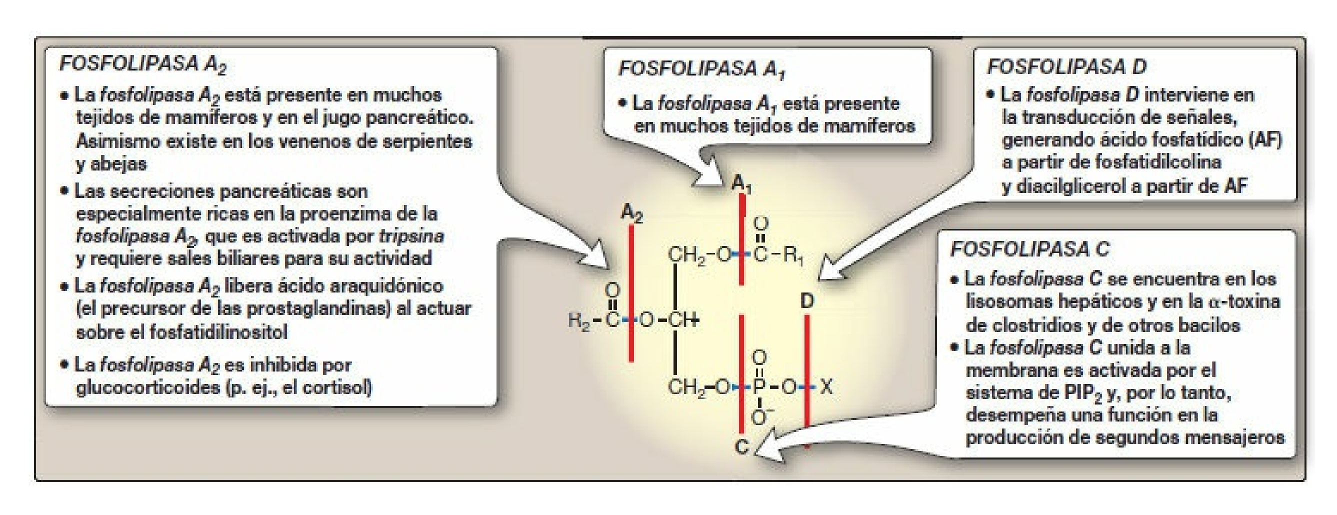


Figura 17-11 Degradación de los fosfoglicéridos por las *fosfolipasas.* PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; R_1 y R_2, ácidos grasos; X, alcohol.

B. Esfingomielina

La esfingomielina es degradada por la *esfingomielinasa,* una enzima lisosómica que retira hidrolíticamente la fosforilcolina proporcionando una ceramida. La ceramida se

disocia a su vez en esfingosina y un ácido graso libre mediante la *ceramidasa* (fig. 17-12). [Nota: la ceramida y la esfingosina liberadas regulan vías de transducción de señales, en parte al influir en la actividad de la *proteína cinasa C* y, por tanto, en la fosforilación de sus sustratos proteínicos. También promueven la apoptosis.] La enfermedad de Niemann-Pick (tipos A y B) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la incapacidad para degradar esfingomielina debido a una carencia de *esfingomielinasa,* un tipo de *fosfolipasa C.* En la forma grave del lactante (tipo A, que muestra menos del 1 % de la actividad enzimática normal), el hígado y el bazo son los principales lugares de depósito de lípidos y, por tanto, presentan un tamaño muy aumentado. El lípido consta principalmente de esfingomielina que no puede ser degradada (fig. 17-13). Los niños con esta enfermedad de almacenamiento lisosómico experimentan una neurodegeneración rápida y progresiva como resultado del depósito de esfingomielina en el SNC y mueren en la primera infancia. Una variedad menos grave (de tipo B, que muestra un 5 % o más de actividad normal), con una edad posterior de inicio y una mayor supervivencia, causa menor afectación o incluso no afecta al tejido neuronal, aunque los pulmones, el bazo, el hígado y la médula espinal sí se ven afectados y el resultado es una forma crónica de la enfermedad. Aunque la enfermedad de Niemann-Pick tiene lugar en todos los grupos étnicos, la de tipo A se presenta con mayor frecuencia en la población judía asquenazí.

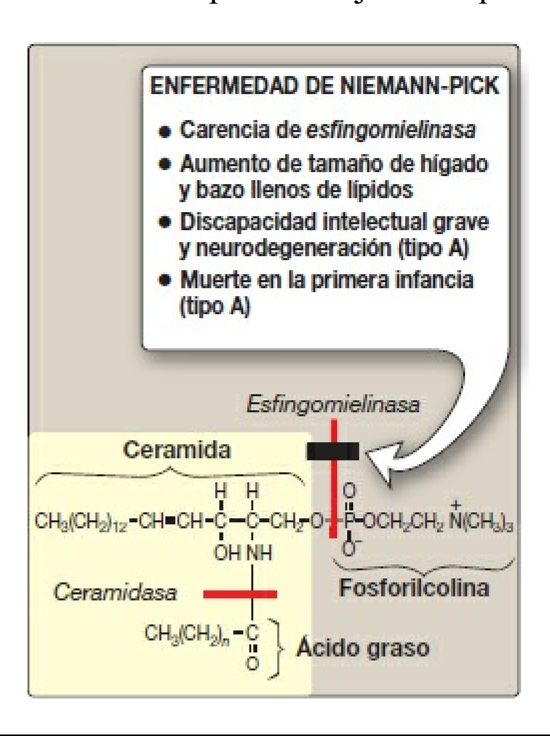


Figura 17-12 Degradación de la esfingomielina. [Nota: la de tipo B es la forma neuropática. Tiene una edad de inicio más tardía y una mayor supervivencia que la de tipo A.]

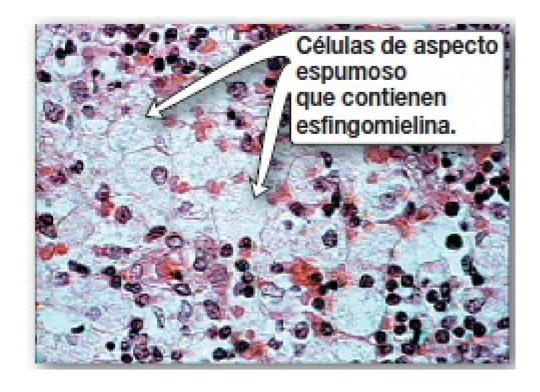


Figura 17-13 Acumulación de lípidos en las células del bazo de un paciente con la enfermedad de Niemann-Pick.

V. VISIÓN GENERAL DE LOS GLUCOLÍPIDOS

Los glucolípidos son moléculas que contienen componentes glucídicos y lipídicos. Igual que el fosfolípido esfingomielina, los glucolípidos proceden de ceramidas en las que un ácido graso de cadena larga está unido al aminoalcohol esfingosina. Por ello se denominan más correctamente glucoesfingolípidos. [Nota: las ceramidas, pues, son los precursores de los esfingolípidos fosforilados y de los glucosilados.] Como los fosfolípidos, los glucoesfingolípidos son componentes esenciales de todas las membranas del organismo, pero se encuentran en mucha mayor cantidad en el tejido nervioso. Se localizan en la cara externa de la membrana plasmática, donde interactúan con el entorno extracelular. Como tales, desempeñan un papel en la regulación de las interacciones (p. ej., adhesión y reconocimiento), el crecimiento y el desarrollo celulares.

> Los glucoesfingolípidos de membrana se relacionan con colesterol y proteínas ancladas al GFI para formar acumulaciones de lípidos, microdominios lateralmente móviles de la membrana plasmática cuya acción sirve para organizar y regular la señalización y las funciones de tránsito de las membranas.

Los glucoesfingolípidos son antigénicos y se han identificado como origen de los antígenos de los grupos sanguíneos, de diversos antígenos embrionarios específicos de estadios concretos del desarrollo fetal y de algunos antígenos tumorales. [Nota: la porción de hidrato de carbono de un glucolípido es el determinante antigénico.] Asimismo también se utilizan como receptores en la superficie celular para las toxinas colérica y tetánica, así como para ciertos virus y microbios. Los trastornos genéticos asociados con una incapacidad para degradar adecuadamente los glucoesfingolípidos causan una acumulación lisosómica de estos compuestos. [Nota: las alteraciones en la porción hidrato de carbono de los glucoesfingolípidos (y las glucoproteínas) son características de células transformadas (células con crecimiento no regulado).]

VI. ESTRUCTURA DE LOS GLUCOESFINGOLÍPIDOS

Los glucoesfingolípidos difieren de la esfingomielina en que no contienen fosfato y en que la función de la cabeza polar la proporciona un monosacárido o un oligosacárido unido directamente a la ceramida por medio de un enlace O-glucosídico (fig. 17-14). El número y el tipo de residuos de hidrato de carbono presentes determinan el tipo de glucoesfingolípido.

Figura 17-14 Estructura de un glucoesfingolípido neutro, un galactocerebrósido. (es una cadena hidrocarbonada hidrófoba.)

A. Glucoesfingolípidos neutros

Los glucoesfingolípidos neutros (no cargados) más sencillos son los cerebrósidos. Se trata de monosacáridos de ceramida que constan de una molécula de galactosa (que forma ceramida-galactosa o galactocerebrósido, el cerebrósido más frecuente de la mielina, tal como se muestra en la figura 17-14) o glucosa (que forma ceramida-glucosa o glucocerebrósido, que actúa principalmente como un intermediario en la síntesis y la degradación de los glucolípidos más complejos). [Nota: los miembros de un grupo de galactocerebrósidos o de glucocerebrósidos también pueden diferir entre sí en el tipo de ácido graso unido a la esfingosina.] Como indica su nombre, los cerebrósidos se encuentran predominantemente en el cerebro y el tejido nervioso periférico, con altas concentraciones en la vaina de mielina. Los oligosacáridos de ceramida (o globósidos) se producen añadiendo monosacáridos adicionales a un glucocerebrósido, por ejemplo, ceramida-glucosa-galactosa (también conocida como lactosilceramida). Otros monosacáridos pueden incluir azúcares sustitutos tales como *N*-acetilgalactosamina.

B. Glucoesfingolípidos ácidos

Los glucoesfingolípidos ácidos están cargados negativamente a pH fisiológico. La carga negativa procede del ácido *N*-acetilneuramínico (NANA, un ácido siálico, tal como se muestra en la fig. 17-15) en los gangliósidos o de grupos sulfato en los sulfátidos.

1. **Gangliósidos:** son los glucoesfingolípidos más complejos y se encuentran

principalmente en las células ganglionares del SNC, en particular en las terminaciones nerviosas. Derivan de los oligosacáridos de ceramida y contienen una o más moléculas de NANA. La nomenclatura de estos compuestos es G (de gangliósido) más un subíndice M, D, T o Q para indicar si hay 1 (mono), 2 (di), 3 (tri) o 4 (tetra) moléculas de NANA en el gangliósido, respectivamente. Los demás números y letras en el subíndice designan la secuencia monomérica del hidrato de carbono unido a la ceramida. (V. la estructura de G_{M2} en la fig. 17-15.) Los gangliósidos poseen interés clínico porque existen varias lipidosis (trastornos por almacenamiento de lípidos) caracterizadas por la acumulación de glucoesfingolípidos que contienen NANA en las células (v. fig. 17-20, pág. 212).

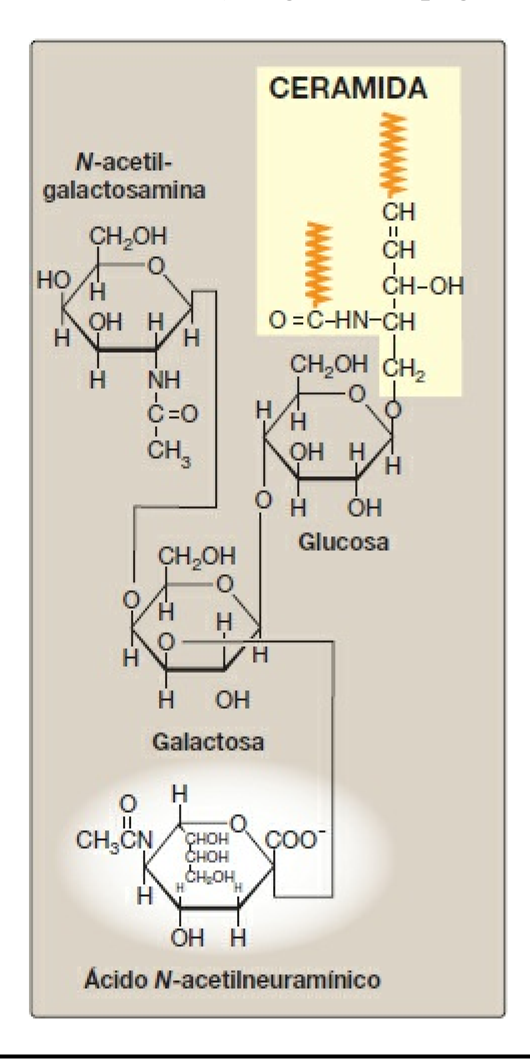


Figura 17-15 Estructura del gangliósido G_{M2}. (~~~ es una cadena hidrocarbonada hidrófoba.)

2. **Sulfátidos:** los sulfoglucoesfingolípidos son galactocerebrósidos sulfatados que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los sulfátidos se encuentran mayormente en el cerebro y los riñones.

VII. SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE LOS GLUCOESFINGOLÍPIDOS

La síntesis de los glucoesfingolípidos se produce principalmente en el aparato de Golgi por adición secuencial de monómeros de glucosilo transferidos desde dadores de UDP-azúcar a la molécula aceptora. El mecanismo es similar al de la síntesis de glucoproteínas (v. pág. 166).

Figura 17-16 Estructura del 3’-fosfoadenosil-5’-fosfosulfato.

A. Enzimas implicadas en la síntesis

Son las *glucosiltransferasas,* que son específicas para el tipo y la localización del enlace glucosídico formado. [Nota: estas enzimas pueden reconocer glucoesfingolípidos y glucoproteínas como sustratos.]

B. Adición de grupos sulfato

Una *sulfotransferasa* añade un grupo sulfato procedente del portador de sulfatos 3’-fosfoadenosil-5’-fosfosulfato (PAPS, fig. 17-16) al grupo 3’-hidroxilo de la galactosa presente en un galactocerebrósido, que forma el sulfátido galactocerebrósido 3-sulfato (fig. 17-17). [Nota: el PAPS también es el dador de azufre en la síntesis de glucosaminoglucanos (v. pág. 162) y en el catabolismo de las hormonas esteroideas (v. pág. 240).] En la figura 17-18 se muestra una visión de conjunto de la síntesis de los esfingolípidos.

C. Degradación de los glucoesfingolípidos

Los glucoesfingolípidos se internalizan por endocitosis (v. glucosaminoglucanos). Todas las enzimas necesarias para el proceso de degradación están presentes en los lisosomas, que se fusionan con las vesículas endocíticas. Las enzimas lisosómicas cortan de forma hidrolítica e irreversible enlaces específicos en el glucoesfingolípido. Como se ha visto en los glucosaminoglucanos (v. pág. 163) y las glucoproteínas (v. pág. 170), la degradación es un proceso gradual que sigue la regla «último en entrar, primero en salir», en la que el último grupo añadido durante la síntesis es el primer grupo eliminado en la degradación. [Nota: los defectos en la degradación de las cadenas de polisacárido en estos tres glucoconjugados ocasionan, por lo tanto,

enfermedades de almacenamiento lisosómico.]

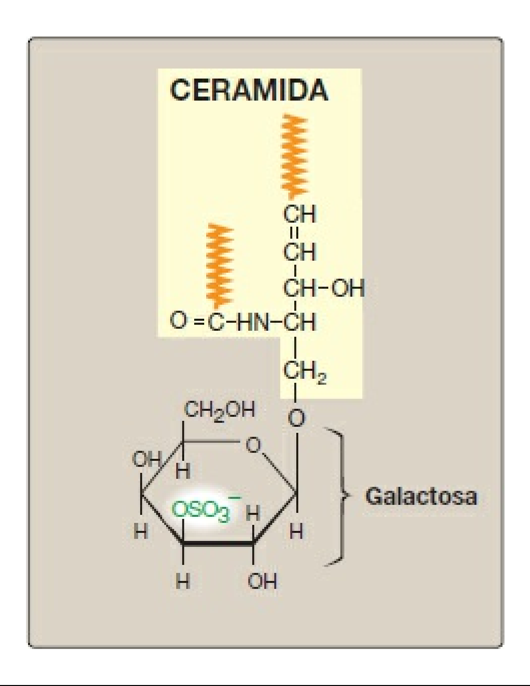


Figura 17-17 Estructura del galactocerebrósido 3-sulfato. (es una cadena hidrocarbonada hidrófoba.)

D. Esfingolipidosis

En una persona sana, la síntesis y la degradación de esfingolípidos están equilibradas, de manera que la cantidad de estos compuestos presente en las membranas es constante. En ausencia parcial o total de una *hidrolasa* específica necesaria para el proceso de degradación, se acumula el esfingolípido. Las enfermedades por almacenamiento de lípido en los lisosomas causadas por estas carencias se denominan esfingolipidosis. El resultado de la carencia de una *hidrolasa ácida* específica puede observarse dramáticamente en el tejido nervioso, donde el deterioro neurológico puede inducir una muerte precoz. En la fig. 17-20 se presenta un esquema de la vía de degradación de los esfingolípidos y descripciones de algunas esfingolipidosis. [Nota: algunas esfingolipidosis también pueden ser debidas a alteraciones de las proteínas activadoras lisosómicas (p. ej., saponinas) que facilitan el acceso de las *hidrolasas* a las cadenas hidrocarbonadas cortas a medida que avanza el proceso de degradación.]

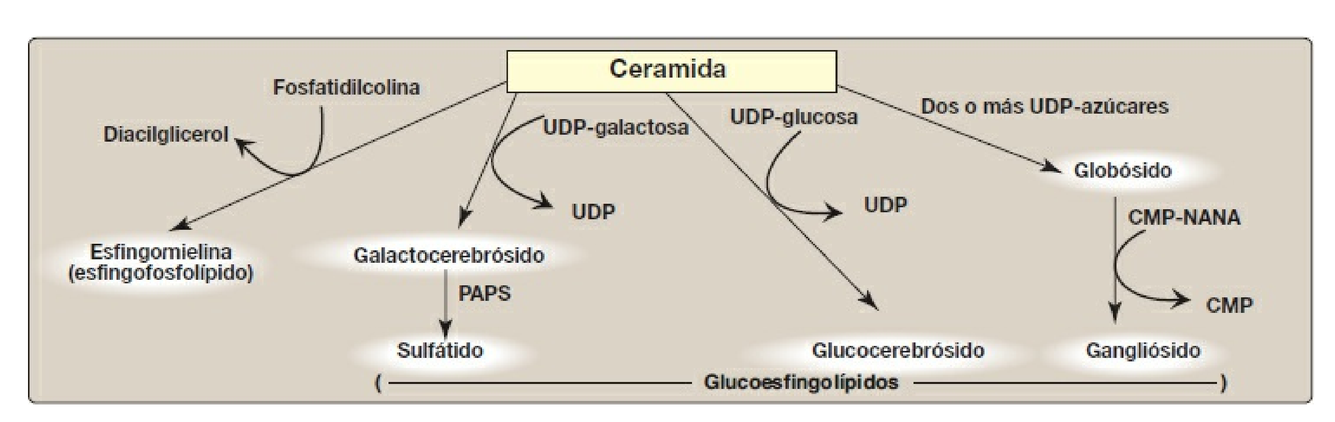


Figura 17-18 Visión general de la síntesis de esfingolípidos. CMP, monofosfato de citidina; NANA, ácido *N*-acetilneuramínico; PAPS, 3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato; UDP, difosfato de uridina.

1. **Características comunes:** en la forma clásica de cada trastorno existe la carencia de una enzima hidrolítica lisosómica específica. Por tanto, se acumula tan sólo un único esfingolípido (el sustrato de la enzima deficitaria) en los órganos implicados en cada enfermedad. [Nota: la velocidad de biosíntesis del lípido que se acumula es normal.] Los trastornos son progresivos y, aunque muchos son mortales en la infancia, se observa una extensa variabilidad fenotípica que conduce a la designación de diferentes tipos clínicos, como los tipos A y B de la enfermedad de Niemann-Pick. También se observa una variabilidad genética, pues un trastorno dado puede estar causado por una de las numerosas mutaciones que se encuentran en un único gen. Las esfingolipidosis son enfermedades autosómicas recesivas, excepto la enfermedad de Fabry, que está ligada al cromosoma X. La incidencia de las esfingolipidosis es baja en la mayoría de las poblaciones, salvo para las enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs que, como la enfermedad de Niemann-Pick, muestran una frecuencia elevada en la población judía asquenazí. [Nota: la enfermedad de Tay-Sachs también tiene una frecuencia elevada en poblaciones de estadounidenses de origen irlandés, francocanadienses y cajún de Louisiana.]
2. **Diagnóstico y tratamiento:** una esfingolipidosis específica puede diagnosticarse midiendo la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos o de leucocitos periféricos o por análisis de ADN (v. pág. 473). También resulta útil realizar un examen histológico del tejido afectado. [Nota: en la enfermedad de Tay-Sachs se observan cuerpos de inclusión en forma de concha, y en la enfermedad de Gaucher el citosol presenta un aspecto de papel de seda arrugado (fig. 17-19).] Está disponible una prueba de diagnóstico prenatal que consiste en usar cultivos de amniocitos o de las microvellosidades coriónicas. La enfermedad de Gaucher, en la que los macrófagos se hinchan con glucocerebrósidos, y la enfermedad de Fabry, en la que se acumulan globósidos en los lisosomas endoteliales vasculares del cerebro, corazón, riñones y piel, se tratan mediante una terapia de reposición con enzimas humanas recombinantes, pero el coste económico es extremadamente elevado. La enfermedad de Gaucher se ha tratado también con un trasplante de médula ósea (ya que los macrófagos derivan de las células madre hematopoyéticas) y con terapia de reducción del sustrato mediante reducción farmacológica de la glucosilceramida, el sustrato de la enzima deficiente.

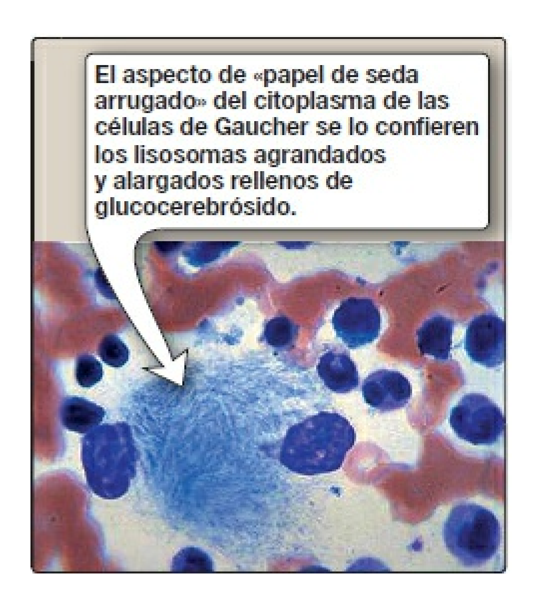


Figura 17-19 Células aspiradas de la médula ósea de un paciente con la enfermedad de Gaucher.

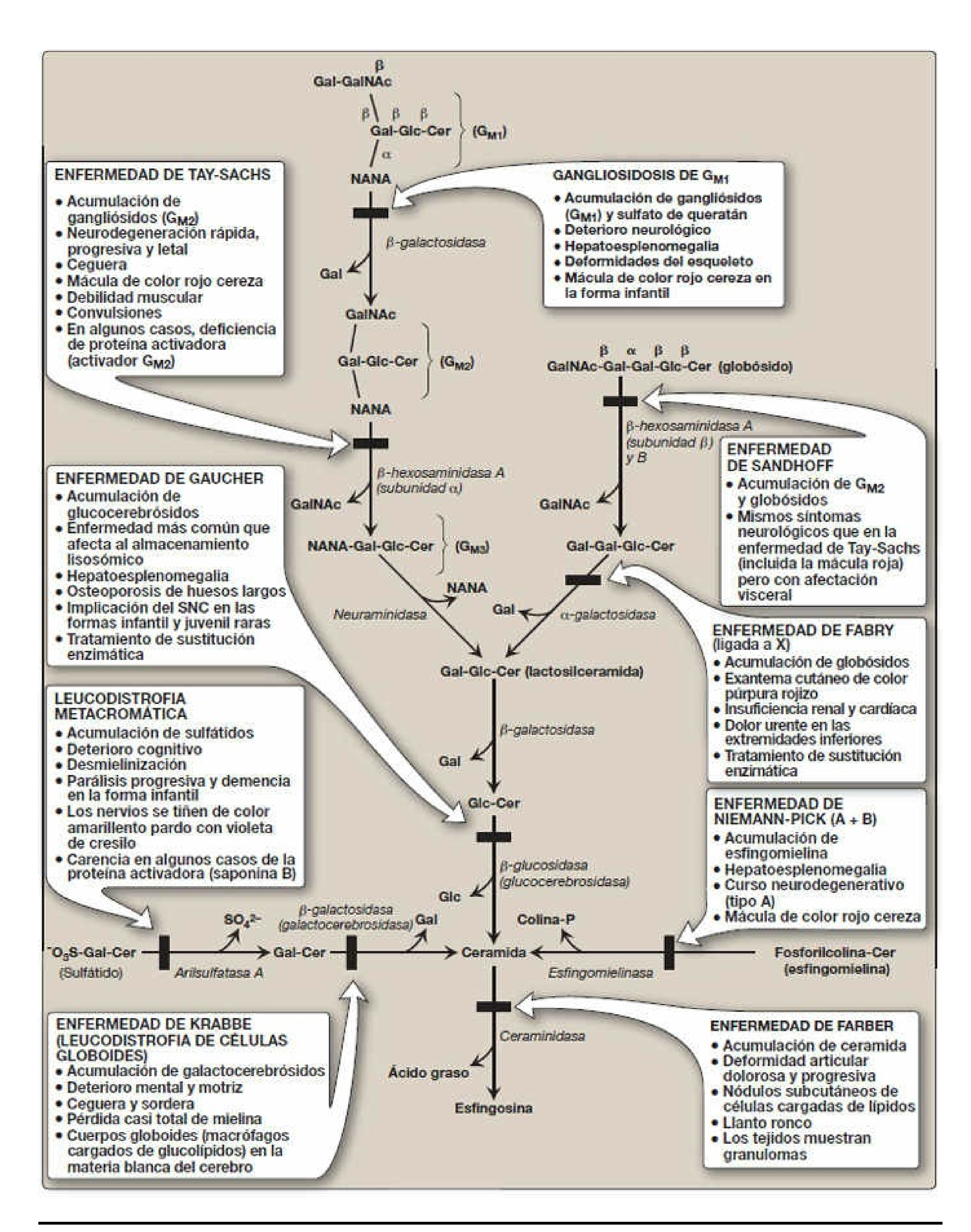


Figura 17-20 Degradación de esfingolípidos en la que se muestran las enzimas lisosómicas afectadas en las enfermedades genéticas relacionadas, las esfingolipidosis. Todas las enfermedades son autosómicas recesivas, salvo la enfermedad de Fabry, que está ligada al cromosoma X, y todas pueden ser mortales a corta edad. Cer,

ceramida; Gal, galactosa; Glc, glucosa; GalNAc, *N*-acetilgalactosamina; NANA, ácido *N*-acetilneuramínico; SNC, sistema nervioso central; SO_4^{2-}, sulfato.

VIII. EICOSANOIDES, PROSTAGLANDINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Las prostaglandinas y los compuestos relacionados, los tromboxanos y los leucotrienos, se conocen colectivamente con el nombre de eicosanoides, lo que refleja su procedencia de ácidos grasos poliinsaturados con 20 carbonos (eicosa = 20). Son compuestos extremadamente potentes que inducen un amplio espectro de respuestas, tanto fisiológicas (reacción inflamatoria) como patológicas (hipersensibilidad). Dichas respuestas aseguran la integridad gástrica y el funcionamiento renal, regulan la contracción del músculo liso (intestino y útero son sitios clave) y el diámetro vascular, y mantienen la homeostasis plaquetaria. Aunque en lo que a sus acciones se refiere se han comparado con las hormonas, los eicosanoides difieren de las hormonas endocrinas en que se producen en cantidades muy pequeñas en casi todos los tejidos y no en glándulas especializadas. Actúan también localmente y no después de ser transportadas por la sangre a lugares distantes, como ocurre con las hormonas endocrinas como la insulina. Los eicosanoides no se almacenan y poseen una semivida extremadamente corta, siendo metabolizados rápidamente a productos inactivos. Sus acciones biológicas son mediadas por receptores de la membrana plasmática acoplados a la proteína G (v. pág. 94), que son diferentes en los distintos sistemas orgánicos y habitualmente producen alteraciones en la producción de monofosfato de adenosina cíclico. En la figura 17-21 se muestran ejemplos de prostaglandinas y estructuras relacionadas.

A. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos

El ácido araquidónico, un ácido graso ω-6 con 20 carbonos y cuatro enlaces dobles (un ácido graso eicosatetraenoico), es el precursor inmediato del tipo predominante de prostaglandinas en humanos (serie 2 o aquellos con dos dobles enlaces, tal como se muestra en la figura 17-22). Deriva de la elongación y desaturación del ácido linoleico, ácido graso esencial, que es también un ácido graso ω-6. El ácido araquidónico se incorpora a los fosfolípidos de membrana (habitualmente FI) en el carbono 2, desde donde son liberados por la *fosfolipasa* A_2 en respuesta a diversas señales (fig. 17-23). [Nota: las prostaglandinas de la serie 1 constan de un doble enlace y derivan de un ácido graso ω-6 eicosatrienoico, el ácido dihomo-γ-linolénico, mientras que la serie 3 contiene tres dobles enlaces y deriva del ácido eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso ω-3. V. pág. 363.]

1. **Síntesis de la PGH_2:** la primera etapa en la síntesis de prostaglandinas es la ciclación oxidativa del ácido araquidónico libre mediante la *prostaglandina endoperóxido sintasa (PGH sintasa)*. Esta enzima es una proteína unida a la membrana del retículo endoplásmico que posee dos actividades catalíticas: la *ácido*

graso ciclooxigenasa (COX), que requiere 2 moléculas de O_2, y la *peroxidasa,* que depende del glutatión reducido (v. pág. 148). La PGH_2 es convertida en numerosas prostaglandinas y tromboxanos mediante *sintasas* de células específicas, como se muestra en la figura 17-23.

a. **Isoenzimas de la PGH sintasa:** se conocen dos isoenzimas de la *PGH sintasa* que habitualmente se denominan *COX-1* y *COX-2.* La *COX-1* se produce de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos y es necesaria para mantener el tejido gástrico sano, la homeostasis renal y la agregación plaquetaria. La *COX-2* es inducible en un número reducido de tejidos en respuesta a los productos de células de la inmunidad e inflamatorias activadas. [Nota: el aumento en la síntesis de prostaglandinas consiguiente a la inducción de la *COX-2* media el dolor, el calor, el enrojecimiento y la hinchazón de la inflamación y la fiebre en la infección.]

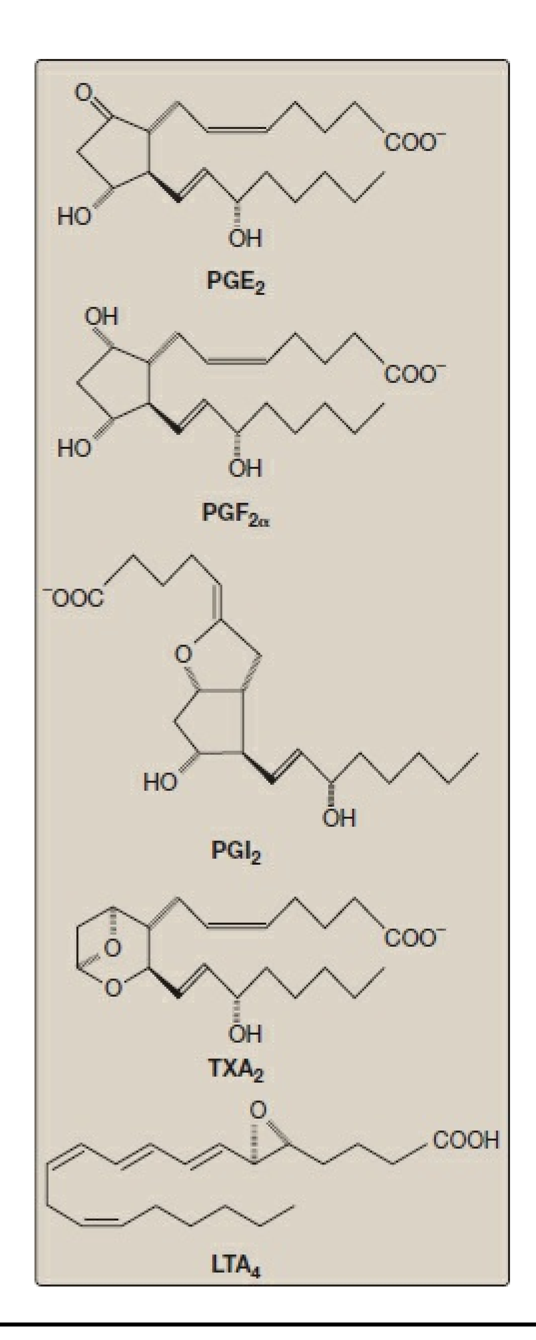


Figura 17-21 Ejemplos de estructuras de prostaglandinas. [Nota: las prostaglandinas se nombran de la siguiente manera: PG más una tercera letra (p. ej., A, D, E, F) que designa el tipo y la organización de los grupos funcionales en la molécula. El subíndice indica el número de enlaces dobles presentes en la molécula. PGI_2 se conoce como prostaciclina. Los tromboxanos se designan con TX y los leucotrienos con LT.]

2. **Inhibición de la síntesis de prostaglandinas:** una serie de compuestos no relacionados la inhiben. Por ejemplo, el cortisol (un antiinflamatorio esteroideo) inhibe la actividad de la *fosfolipasa* A_2 (v. fig. 17-23), de modo que no se encuentra disponible a partir de fosfolípidos de la membrana el precursor de las prostaglandinas, el ácido araquidónico. El ácido acetilsalicílico (AAS), la indometacina y la fenilbutazona (todas ellas fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) inhiben tanto la *COX-1* como la *COX-2* y, por lo tanto, impiden

la síntesis de la prostaglandina progenitora, la PGH_2. [Nota: la inhibición sistémica de la *COX-1,* lo que daña el estómago y los riñones y merma la coagulación sanguínea, es la base de la toxicidad del AAS.] El AAS (pero no otros AINE) también induce la síntesis de lipoxinas y resolvinas, mediadores lipídicos con efectos antiinflamatorios que se sintetizan a partir de ácido araquidónico y EPA, respectivamente. Se han diseñado inhibidores específicos para la *COX-2* (los coxibs, p. ej., el celecoxib), para reducir los procesos inflamatorios patológicos en los que interviene la *COX-2* mientras se mantiene la función fisiológica de la *COX-1.* Sin embargo, su uso se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir ataques cardíacos, ataques probablemente debidos a una disminución en la síntesis de PGI_2 (v. más abajo), y algunos se han retirado del mercado.

B. Síntesis de leucotrienos

El ácido araquidónico se convierte en una serie de hidroperoxiácidos (–OOH) lineales mediante una vía separada en la que interviene una familia de *lipoxigenasas (LOX).* Por ejemplo, la *5-lipoxigenasa* convierte el ácido araquidónico en ácido 5-hidroxiperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE; v. fig. 17-23). El 5-HPETE se convierte en una serie de leucotrienos que contienen cuatro dobles enlaces, y la naturaleza de los productos finales varía en función del tejido. Los leucotrienos son mediadores de la respuesta alérgica y de la inflamación. Su síntesis no es inhibida por los AINE. [Nota: el asma inducido por AAS es una respuesta a la producción excesiva de leucotrienos con el uso de AINE. En el tratamiento del asma se utilizan inhibidores de la *5-lipoxigenasa* y antagonistas de los receptores de leucotrienos.

C. Papel de las prostaglandinas en la homeostasis plaquetaria

El tromboxano A_2 (TXA_2) es producido por la *COX-1* en las plaquetas activadas. Fomenta la adherencia y la agregación de las plaquetas circulantes y la contracción del músculo liso vascular, promoviendo de este modo la formación de coágulos sanguíneos (trombos) (v. cap. 34 en línea). La prostaciclina (PGI_2), producida por la *COX-2* en las células endoteliales vasculares, inhibe la agregación plaquetaria y estimula la vasodilatación, impidiendo así la trombogénesis. Los efectos opuestos del TXA_2 y de la PGI_2 limitan la formación de trombos a los lugares de lesión vascular. [Nota: el AAS tiene un efecto antitrombogénico. Inhibe la síntesis de TXA_2 por parte de la *COX-1* en las plaquetas y la síntesis de PGI_2 por parte de la *COX-2* en las células endoteliales a través de la acetilación irreversible de estas isoenzimas (fig. 17-24). La inhibición de la *COX-1* no puede superarse en las plaquetas, que carecen de núcleo. Sin embargo, la inhibición de la *COX-2* sí puede superarse en las células endoteliales, ya que éstas poseen un núcleo y, por consiguiente, son capaces de generar más cantidad de enzima. En esta diferencia se basa el tratamiento con dosis bajas de AAS para disminuir el riesgo de ictus y de ataques cardíacos al reducir la formación de trombos.]

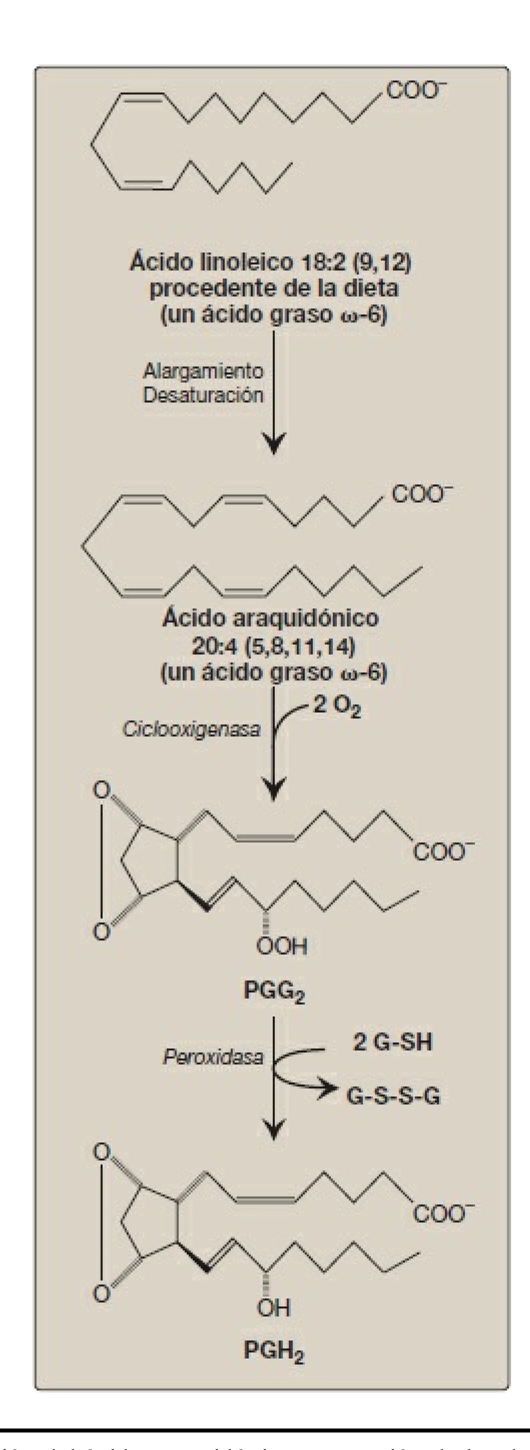


Figura 17-22 Oxidación y ciclación del ácido araquidónico por acción de las dos actividades catalíticas (*ciclooxigenasa* y *peroxidasa*) de la *prostaglandina endoperóxido sintasa.* G-SH, glutatión reducido; G-S-S-G, glutatión oxidado.

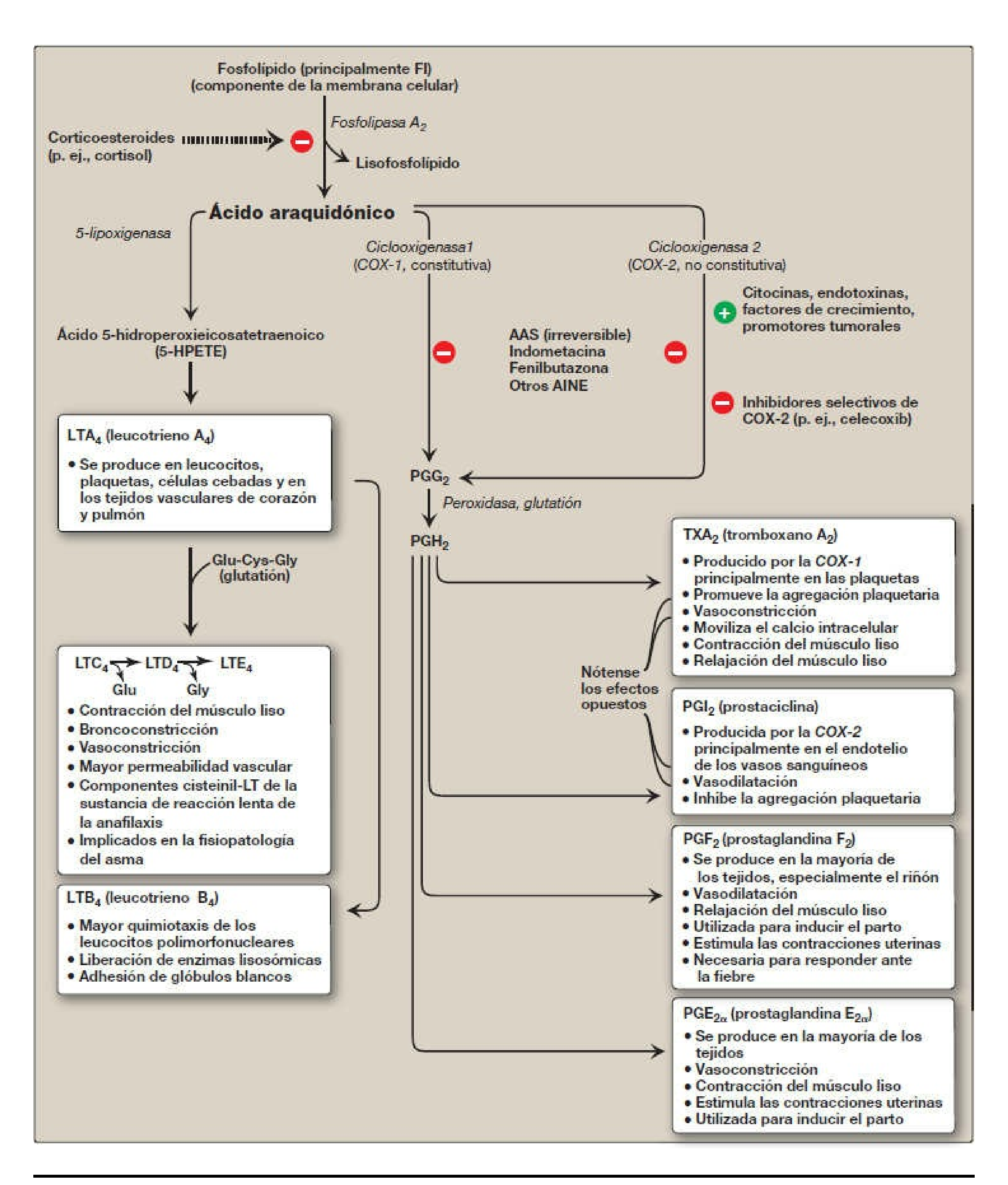


Figura 17-23 Visión general de la biosíntesis y la función de algunas prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) importantes, así como de un tromboxano (TX), a partir del ácido araquidónico. [Nota: el ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana deriva del ácido graso ω-6 esencial, el linoleico, que es también un ácido graso ω-6.] AINE, antiinflamatorios no esteroideos; AAS, ácido acetilsalicílico; Cys, cisteína; FI, fosfatidilinositol; Glu, glutamato; Gly, glicina.

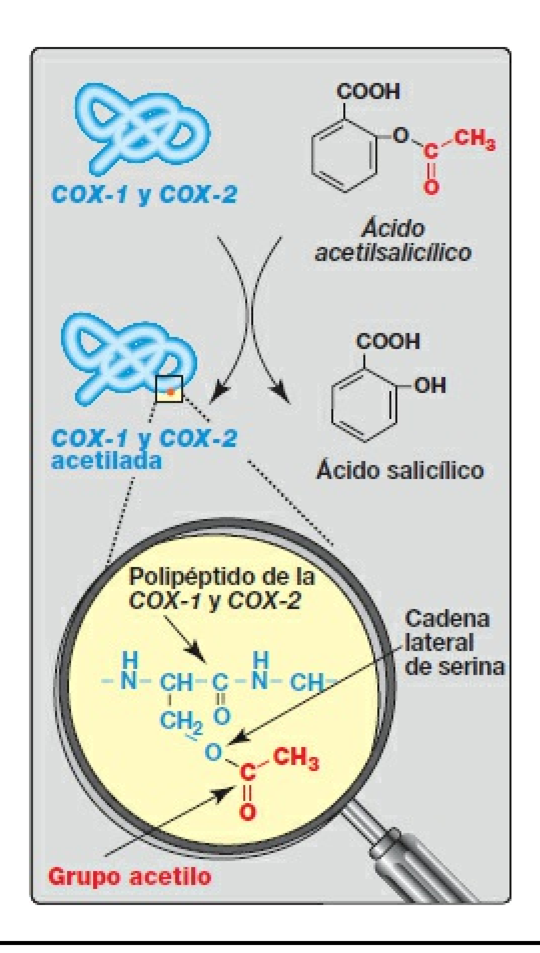


Figura 17-24 Acetilación irreversible de la ciclooxigenasa *(COX) 1* y *COX-2* por ácido acetilsalicílico.

IX. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **fosfolípidos** son compuestos **iónicos polares** formados por un **alcohol** (p. ej., **colina** o **etanolamina**) unido por medio de un enlace fosfodiéster a **diacilglicerol** (DAG), produciendo **fosfatidilcolina** o **fosfatidiletanolamina**) o el aminoalcohol **esfingosina** (fig. 17-25). La adición de un ácido graso de cadena larga a la esfingosina produce **ceramida.** La adición de una **fosforilcolina** genera el fosfolípido **esfingomielina.** Los fosfolípidos son los lípidos predominantes de las **membranas celulares.** Los fosfolípidos que no son de membrana son componentes del **surfactante pulmonar** y de la **bilis.** La **dipalmitoilfosfatidilcolina** (denominada también **dipalmitoil-lecitina**) es el componente lipídico principal del **surfactante pulmonar.** Una producción insuficiente de surfactante causa el **síndrome de insuficiencia respiratoria.** El **fosfatidilinositol (FI)** constituye una reserva de **ácido araquidónico** en las membranas. La fosforilación del FI unido a la membrana produce **fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP$_2$).** Este compuesto es degradado por la ***fosfolipasa C*** en respuesta a la unión de una variedad de neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento a los receptores de membrana acoplados a la

proteína G. Los productos de esta degradación, el **inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3)** y el **DAG,** median la movilización del **calcio** intracelular y la activación de la ***proteína cinasa C,*** que actúan sinérgicamente para provocar respuestas celulares. Al FI unido a la membrana se pueden unir covalentemente proteínas específicas por medio de un puente de hidrato de carbono (**glucosilfosfatidilinositol** o **GFI**) formándose un anclaje GFI. Una deficiencia en la síntesis de GFI en las células hematopoyéticas puede provocar una enfermedad hemolítica, la **hemoglobinuria paroxística nocturna.** La **degradación** de los fosfoglicéridos la realizan las ***fosfolipasas,*** que se encuentran en todos los tejidos y en el jugo pancreático. La **esfingomielina** es degradada a ceramida más fosforilcolina mediante la enzima lisosómica ***esfingomielinasa,*** cuya carencia causa la **enfermedad de Niemann-Pick (A + B).** Los glucoesfingolípidos son derivados de las **ceramidas** a las que se han unido hidratos de carbono. Cuando se añade 1 molécula de azúcar a la ceramida, se obtiene un **cerebrósido.** Si se añade un oligosacárido, se genera un **globósido.** Si se añade 1 molécula de ácido *N*-acetilneuramínico, se produce un **gangliósido.** Los glucoesfingolípidos se encuentran predominantemente en las membranas celulares del **cerebro** y del **tejido nervioso periférico,** y a altas concentraciones en la **vaina de mielina.** Son muy **antigénicos.** Los glucolípidos se degradan en los **lisosomas** por acción de ***hidrolasas ácidas*****.** Una deficiencia de cualquiera de estas enzimas produce una **esfingolipidosis,** en la que se acumulan esfingolípidos característicos. Las **prostaglandinas (PG),** los **tromboxanos (TX)** y los **leucotrienos (LT)** se producen en cantidades muy pequeñas en casi todos los tejidos, actúan de forma local y presentan una semivida extremadamente corta. **Sirven como mediadores de la respuesta inflamatoria. El ácido araquidónico** es el precursor inmediato de la clase predominante de las PG en humanos (las que tienen dos dobles enlaces). Deriva de la elongación y desaturación del ácido graso esencial ácido linoleico y se almacena en la membrana como componente de un fosfolípido, generalmente FI. El ácido araquidónico es liberado del fosfolípido por la ***fosfolipasa*** A_2 (que es inhibida por el cortisol). La síntesis de **PG** y **TX** comienza con la ciclación oxidativa del ácido araquidónico libre para proporcionar PGH_2 por acción de la ***prostaglandina endoperóxido sintasa*** *(PGH sintasa),* una proteína de la membrana del retículo endoplásmico que posee dos actividades catalíticas: la ***ácido graso ciclooxigenasa (COX)*** y la ***peroxidasa.*** Hay dos isoenzimas de la *PGH sintasa*: la ***COX-1*** (constitutiva) y la ***COX-2*** (no constitutiva). El ácido acetilsalicílico inhibe ambos de manera irreversible. Los efectos opuestos de la PGI_2 y el TXA_2 limitan la formación de coágulos. Los **LT** son moléculas lineales producidas a partir del ácido araquidónico por la vía de la ***5-lipoxigenasa.*** Intervienen en la respuesta alérgica y no son inhibidos por el ácido acetilsalicílico ni por otros AINE.

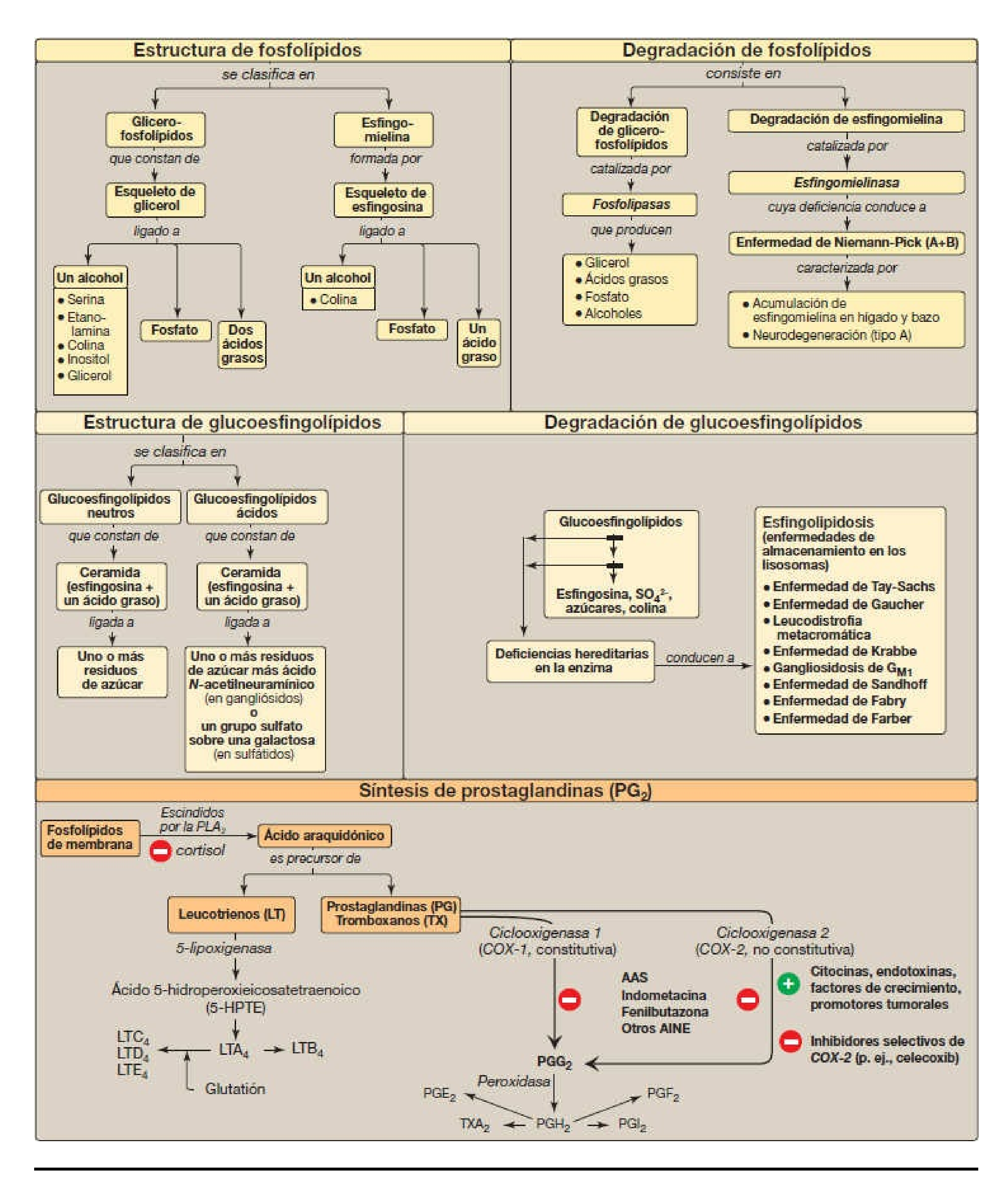


Figura 17-25 Mapa conceptual para lípidos complejos. AAS, ácido acetilsalicílico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PLA_2, fosfolipasa A_2; SO_4^{2-}, ion sulfato.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

17.1 El asma inducido por ácido acetilsalicílico (AIA) es una reacción grave a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) caracterizada por una broncoconstricción que aparece entre 30 min y varias horas después de la ingestión. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes explica mejor los síntomas observados en los pacientes con AIA? Los AINE:

A. Inhiben la actividad de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, lo que provoca un espesamiento de las secreciones que bloquea las vías respiratorias.

B. Inhiben la ciclooxigenasa, pero no la lipoxigenasa, lo que desplaza el ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos.

C. Activan la actividad de la ciclooxigenasa de la PGH sintasa, produciendo un aumento en la síntesis de prostaglandinas que fomenta la vasodilatación.

D. Activan las fosfolipasas con el resultado de una reducción de las cantidades de dipalmitoilfosfatidilcolina y colapso alveolar (atelectasias).

Respuesta correcta = B. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la ciclooxigenasa, pero no la lipoxigenasa, de modo que todo el ácido araquidónico disponible se usa para la síntesis de leucotrienos broncoconstrictores. Los AINE no influyen en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, cuya deficiencia es la causa de la fibrosis quística. Los esteroides, no los AINE, inhiben la fosfolipasa A_2. La ciclooxigenasa es inhibida, y no activada, por los AINE. Éstos no afectan a las fosfolipasas.

17.2 Un niño nacido a las 28 semanas de gestación mostró rápidamente evidencias de una insuficiencia respiratoria. Los resultados analíticos y radiográficos apoyaron el diagnóstico del síndrome de insuficiencia respiratoria. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es correcta?

A. El síndrome no está relacionado con el nacimiento prematuro del lactante.

B. Es consecuencia de una cantidad demasiado baja de neumocitos de tipo II.

C. El cociente lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico es probablemente superior a dos.

D. Cabría esperar que la concentración de dipalmitoilfosfatidilcolina en el líquido amniótico fuera menor que la de un lactante nacido a término.

E. Es un trastorno fácil de tratar con una mortalidad baja.

F. Se trata administrando surfactante a la madre justo antes de que dé a luz.

Respuesta correcta = D. La dipalmitoilfosfatidilcolina (DPFC o dipalmitoil-lecitina) es el surfactante pulmonar que se encuentra en los pulmones maduros sanos. El

síndrome de insuficiencia respiratoria puede producirse en los pulmones que sintetizan muy poco de este compuesto. Si el cociente lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico es superior a dos, se considera que los pulmones de un recién nacido están suficientemente maduros (en los pulmones prematuros se esperaría una relación inferior a dos). El síndrome de insuficiencia respiratoria no se debe a la presencia de pocos neumocitos de tipo II, los cuales simplemente secretarían esfingomielina en lugar de DPFC a las 28 semanas de gestación. La madre recibe un glucocorticoide, no surfactante, antes de dar a luz. Debería administrarse surfactante al bebé una vez nacido para reducir la tensión superficial.

17.3 Un chico de 10 años es evaluado por sensación de quemazón en los pies y una erupción formada por pequeñas manchas de color rojo azulado en la piel. Las pruebas analíticas revelan presencia de proteína en la orina. El análisis enzimático evidencia una deficiencia de α-galactosidasa, y se recomienda un tratamiento enzimático sustitutivo. El diagnóstico más probable es:

A. Enfermedad de Fabry.

B. Enfermedad de Farber.

C. Enfermedad de Gaucher.

D. Enfermedad de Krabbe.

E. Enfermedad de Niemann-Pick.

Respuesta correcta = A. La enfermedad de Fabry, una deficiencia de α-galactosidasa, es la única esfingolipidosis ligada al cromosoma X. Se caracteriza por dolor en las extremidades, erupción cutánea de color rojo azulado y complicaciones cardíacas y renales. La presencia de proteína en la orina indica afectación renal. Puede aplicarse un tratamiento enzimático sustitutivo.

17.4 La recomendación médica actual para los sujetos que experimentan dolor torácico es llamar a urgencias y masticar una aspirina sin recubrimiento con una fuerza regular. ¿Cuál es la base para recomendar aspirina?

La aspirina (ácido acetilsalicílico) tiene un efecto antiplaquetario: evita la formación de coágulos sanguíneos que podrían ocluir los vasos sanguíneos del corazón. La aspirina inhibe la síntesis de tromboxano A_2 por parte de la ciclooxigenasa 1 que tiene lugar en las plaquetas por medio de una acetilación irreversible, inhibiendo en consecuencia la activación plaquetaria y la vasoconstricción. Masticar una aspirina aumenta la velocidad de su absorción.

Metabolismo del colesterol, las lipoproteínas y los esteroides

18

I. VISIÓN GENERAL

El colesterol, el alcohol esteroideo característico de los tejidos animales, desempeña numerosas funciones esenciales en el organismo. Por ejemplo, es un componente estructural de todas las membranas celulares, en las que actúa modulando la fluidez, y es un precursor de ácidos biliares, hormonas esteroideas y de la vitamina D en tejidos especializados. Por lo tanto, es muy importante garantizar a las células del organismo un aporte apropiado de colesterol. Con el fin de satisfacer esta necesidad ha evolucionado una serie compleja de mecanismos de transporte, biosintéticos y reguladores. El hígado desempeña un papel central en la regulación de la homeostasis del colesterol en el organismo. Por ejemplo, el colesterol entra en la reserva hepática de colesterol procedente de numerosas fuentes, entre ellas los alimentos, así como el sintetizado *de novo* en tejidos extrahepáticos y en el hígado mismo. El colesterol es liberado por el hígado a la bilis en forma de colesterol no modificado o puede convertirse en sales biliares que se segregan a la luz intestinal. Asimismo puede constituir un componente de las lipoproteínas plasmáticas que transportan los lípidos a los tejidos periféricos. En los seres humanos, el equilibrio entre la entrada y la salida de colesterol no es preciso, lo que provoca un depósito gradual de colesterol en los tejidos, especialmente en los revestimientos endoteliales de los vasos sanguíneos. Esto supone un posible riesgo para la vida cuando la acumulación de lípidos induce la formación de placas, lo que provoca un estrechamiento de los vasos sanguíneos (aterosclerosis) y un mayor riesgo de vasculopatía cardíaca, cerebral y periférica. En la figura 18-1 se resumen las principales fuentes de colesterol hepático y las vías a través de las cuales el colesterol abandona el hígado.

II. ESTRUCTURA DEL COLESTEROL

El colesterol es un compuesto muy hidrófobo. Consta de cuatro anillos hidrocarbonados fusionados (A a D), denominados «núcleo esteroideo», y presenta una cadena hidrocarbonada ramificada de 8 carbonos unida al carbono 17 del anillo D. El anillo A tiene un grupo hidroxilo en el carbono 3, y el anillo B posee un enlace doble entre el carbono 5 y el carbono 6 (fig. 18-2).

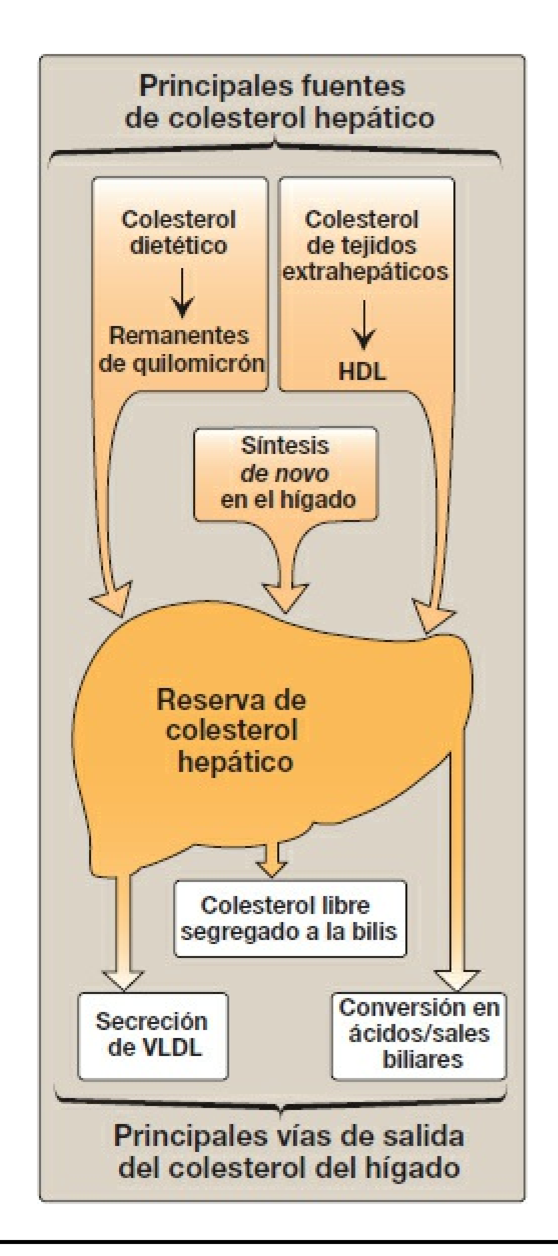


Figura 18-1 Fuentes de colesterol hepático (entrada) y vías de salida del colesterol del hígado (salida). HDL, lipoproteínas de alta densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

A. Esteroles

Los esteroides con 8 a 10 átomos de carbono en la cadena lateral dispuesta en el carbono 17 y un grupo hidroxilo en el carbono 3 se denominan esteroles. El colesterol es el esterol principal en los tejidos animales. Procede de nueva síntesis y de la absorción de colesterol de la dieta. [Nota: en la absorción intestinal de colesterol interviene, al menos en parte, la proteína 1 de tipo C1 de Niemann-Pick (NPC1-L1), la diana del fármaco ezetimiba que reduce la absorción del colesterol de la dieta (v. pág. 176). Los esteroles de origen vegetal (fitoesteroles), tales como el β-sitosterol, no son bien absorbidos por los humanos (5 % comparado con el 40 % en el caso del colesterol). Tras introducirse en los enterocitos, son transportados activamente de nuevo hacia la luz intestinal. Las alteraciones en el transporte producen una

enfermedad poco frecuente llamada sitosterolemia. Puesto que también se transporta algo de colesterol, los esteroles de origen vegetal reducen la absorción del colesterol de la dieta. La ingestión diaria de ésteres de fitoesteroles procedentes, por ejemplo, de patés o zumos es una de las numerosas estrategias dietéticas para reducir la concentración plasmática de colesterol (v. pág. 363).]

B. Ésteres de colesterilo

La mayor parte del colesterol plasmático se encuentra en forma esterificada (con un ácido graso unido al carbono 3 como se muestra en la figura 18-2), lo que hace que la estructura sea aún más hidrófoba que el colesterol libre (no esterificado). Los ésteres de colesterilo no se encuentran en las membranas, y normalmente sólo están presentes en cantidades pequeñas en la mayoría de las células. Por su hidrofobicidad, el colesterol y sus ésteres deben ser transportados asociados a proteínas como componentes de una partícula lipoproteica (v. pág. 227) o ser solubilizados mediante fosfolípidos y sales biliares en la bilis (v. pág. 226).

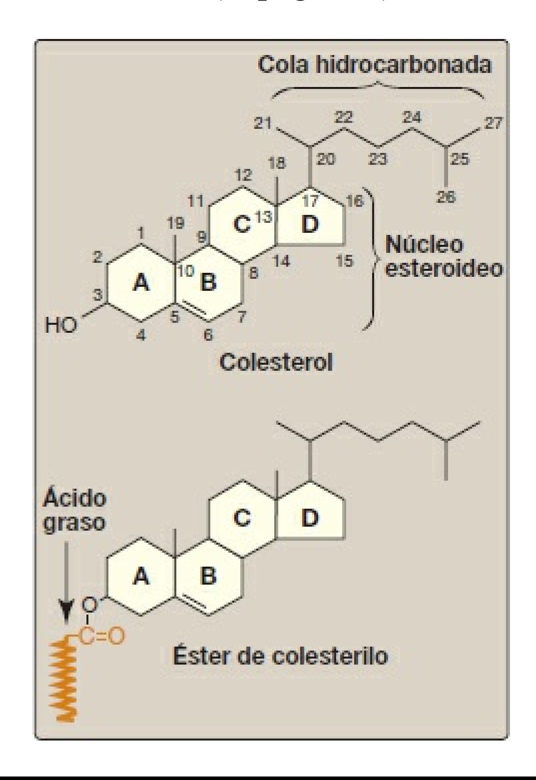


Figura 18-2 Estructura del colesterol y de sus ésteres.

III. SÍNTESIS DEL COLESTEROL

En los seres humanos, el colesterol se sintetiza prácticamente en todos los tejidos, aunque el hígado, el intestino, la corteza suprarrenal y los tejidos reproductores, incluidos los ovarios, los testículos y la placenta, son los que más contribuyen a la reserva de colesterol del organismo. Como ocurre con los ácidos grasos, todos los átomos de carbono del colesterol provienen de la acetil-coenzima A (acetil-CoA), y la forma

reducida del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) facilita los equivalentes reductores. La vía es endergónica y es impulsada por la hidrólisis del enlace tioéster de alta energía de la acetil-CoA y del enlace fosfato terminal del trifosfato de adenosina (ATP). La síntesis requiere enzimas que se encuentran tanto en el citosol como en la membrana del retículo endoplásmico (RE) liso. La vía responde a cambios en la concentración de colesterol y existen mecanismos reguladores para equilibrar la tasa de síntesis del colesterol en el organismo frente a su tasa de excreción. Un desequilibrio en esta regulación puede producir un aumento de los niveles circulantes de colesterol plasmático, aumentando el riesgo de vasculopatía.

A. Síntesis del 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

Las dos primeras reacciones de la vía sintética del colesterol son similares a las de la vía que produce cuerpos cetónicos (v. fig. 16-22, pág. 196). El resultado es la producción de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA; fig. 18-3). En primer lugar se condensan 2 moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA. A continuación, la *HMG-CoA sintasa* añade una tercera molécula de acetil-CoA que produce HMG-CoA, un compuesto de 6 carbonos. Nota: las células del parénquima hepático contienen 2 isoenzimas de la *sintasa*. La enzima citosólica participa en la síntesis de colesterol, mientras que la enzima mitocondrial interviene en la vía de síntesis de los cuerpos cetónicos.]

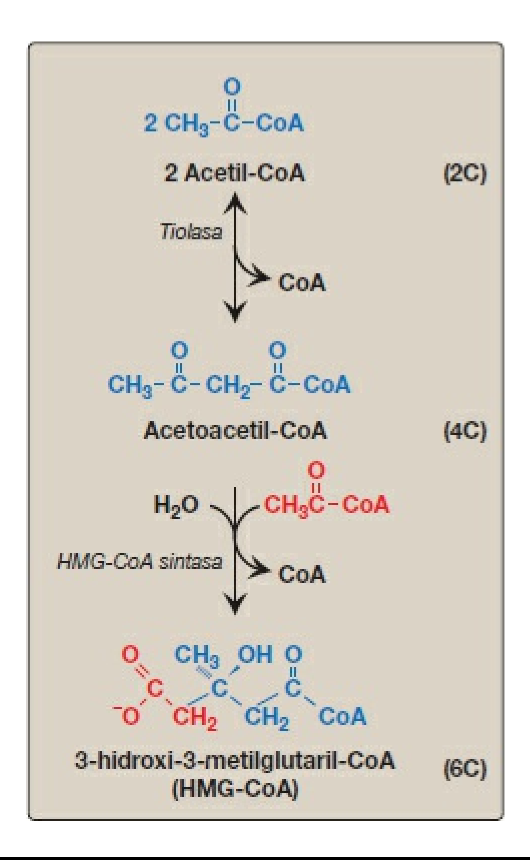


Figura 18-3 Síntesis de HMG-CoA. CoA, coenzima A.

B. Síntesis de mevalonato

La etapa siguiente, la reducción del HMG-CoA a mevalonato, está catalizada por la *HMG-CoA reductasa* y es la etapa clave regulada y limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol. Se desarrolla en el citosol, utiliza 2 moléculas de NADPH como agente reductor y libera CoA, lo que la convierte en irreversible (fig. 18-4). [Nota: la *HMG-CoA reductasa* es un proteína integral de la membrana del RE cuyo dominio catalítico se proyecta hacia el citosol.] La regulación de la actividad de la *reductasa* se trata más adelante.

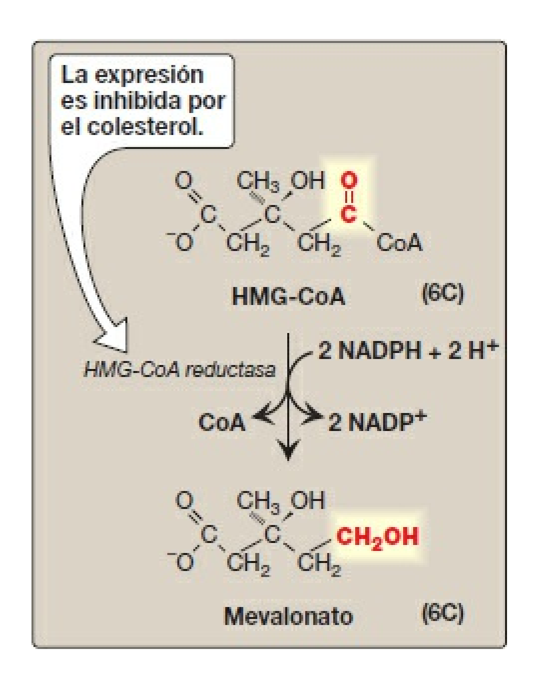


Figura 18-4 Síntesis de mevalonato. HMG-CoA, hidroximetilglutaril-CoA; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

C. Síntesis del colesterol

En la figura 18-5 se ilustran las reacciones y enzimas implicadas en la síntesis del colesterol a partir del mevalonato. [Nota: los números entre corchetes mostrados a continuación corresponden a las reacciones numeradas de esta figura.]

[1] El mevalonato se convierte en 5-pirofosfomevalonato en dos etapas, cada una de las cuales transfiere un grupo fosfato procedente de ATP.

[2] Se forma una unidad de isopreno de 5 carbonos, el isopentenil pirofosfato (IPP), mediante la descarboxilación del 5-pirofosfomevalonato. La reacción requiere ATP. [Nota: el IPP es el precursor de una familia de moléculas con diversas funciones, los isoprenoides. El colesterol es un isoprenoide esterol. Los isoprenoides no esteroles son el dolicol (v. pág. 167) y la ubiquinona o coenzima Q (v. pág. 75).]

[3] El IPP se isomeriza para dar 3,3-dimetilalil pirofosfato (DPP).

[4] El IPP y el DPP se condensan para formar geranil pirofosfato (GPP) de 10 carbonos.

[5] A continuación se condensa una segunda molécula de IPP con el GPP para formar el farnesil pirofosfato (FPP) de 15 carbonos. [Nota: la unión covalente del farnesilo a proteínas, proceso que se conoce como «prenilación», es un mecanismo de anclaje de proteínas (como las Ras) a las membranas plasmáticas.]

[6] Se combinan 2 moléculas de FPP con liberación de pirofosfato y se reducen formando un compuesto de 30 carbonos, el escualeno. [Nota: el escualeno se forma a partir de 6 unidades de isoprenoide. Puesto que se hidrolizan 3 ATP por residuo de mevalonato convertido en IPP, se requieren un total de 18 ATP para producir el poliisoprenoide escualeno.]

[7] El escualeno se convierte en el esterol lanosterol mediante una secuencia de reacciones catalizadas por enzimas relacionadas con el RE que utilizan oxígeno molecular y NADPH. La hidroxilación de escualeno desencadena la ciclación de la estructura para formar lanosterol.

[8] La conversión de lanosterol a colesterol consta de múltiples pasos, un proceso asociado al RE en el que interviene el acortamiento de la cadena lateral, la eliminación oxidativa de grupos metilo, la reducción de dobles enlaces y la migración de un doble enlace. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO), un trastorno autosómico recesivo de la biosíntesis de colesterol, está causado por una carencia parcial de la 7-*deshidrocolesterol*-7-*reductasa*, la enzima que reduce el doble enlace en 7-deshidrocolesterol (7-DHC), convirtiéndolo por tanto en colesterol. Es uno de varios síndromes de malformación multisistémica embrionaria asociados a una síntesis defectuosa del colesterol.] [Nota: el 7-DHC se convierte en vitamina D_3 en la piel (v. pág. 386).]

booksmedicos.org

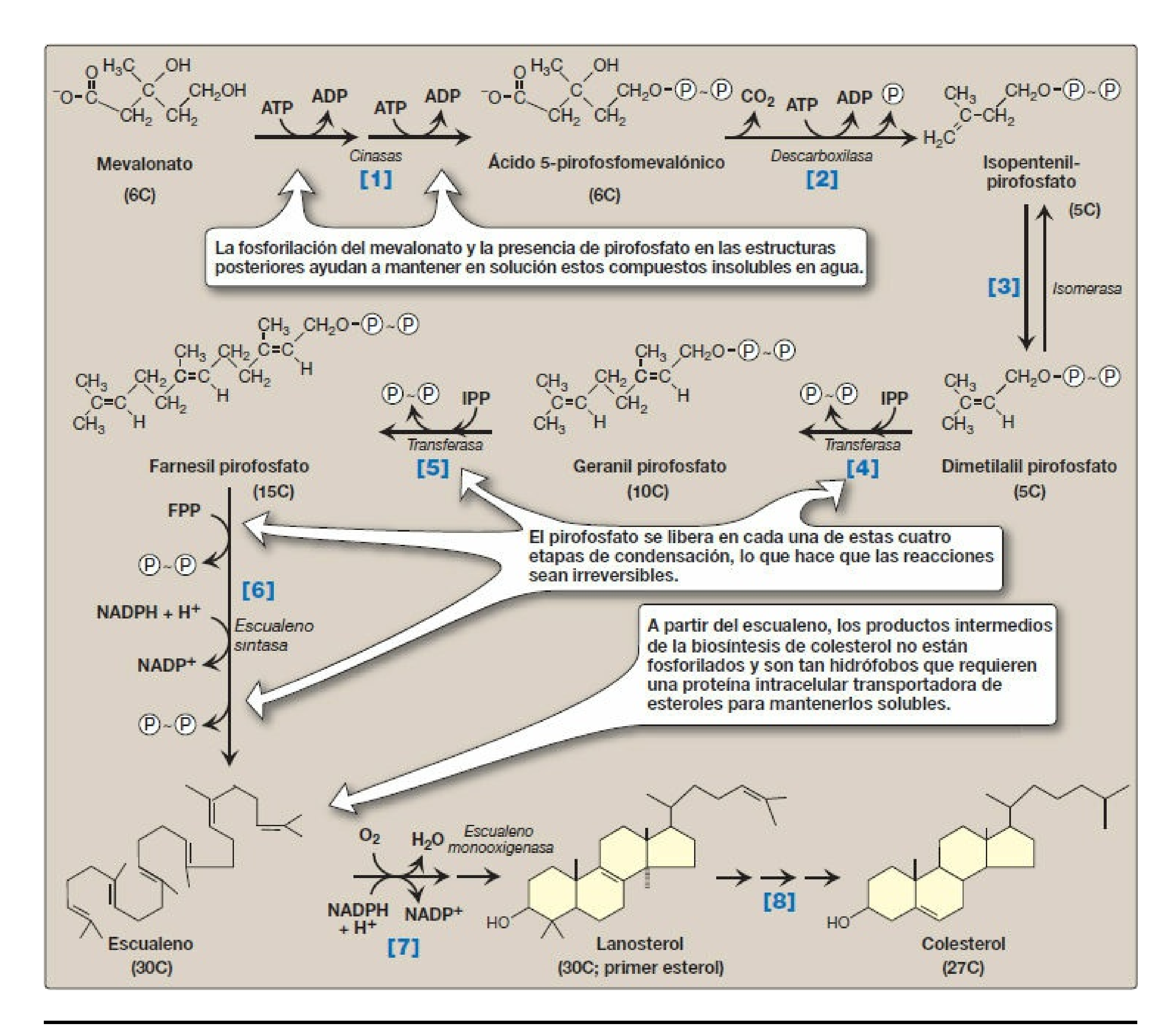


Figura 18-5 Síntesis de colesterol a partir de mevalonato. ADP, difosfato de adenosina; FPP, farnesil pirofosfato; IPP, isopentenil pirofosfato; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; Ⓟ, fosfato; Ⓟ ~ Ⓟ, pirofosfato.

D. Regulación de la síntesis de colesterol

La *HMG-CoA reductasa* es el punto de control más importante en la biosíntesis del colesterol, y está sujeta a diferentes tipos de control metabólico.

1. **Regulación de la expresión génica dependiente de esteroles:** la expresión del gen de la *HMG-CoA reductasa* está controlada por el factor de transcripción PUERE-2 (proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroles; SREBP-2, *sterol regulatory element-binding protein*-2) que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica para el elemento regulador de esterol (ERE) (por aumento) que actúa en *cis,* del gen de la *reductasa.* La PUERE-2 es una proteína integral de la membrana del RE y se asocia con una segunda proteína de la membrana del RE, la PAEP

(proteína activadora de la escisión de PUERE; SCAP, *SREBP cleavage-activating protein*). Cuando los niveles de esterol en las células son bajos, el complejo PUERE-PAEP se desplaza del RE hacia el aparato de Golgi. En la membrana del aparato de Golgi, la PUERE-2 es sometida a la acción sucesiva de dos *proteasas* que generan un fragmento soluble que entra en el núcleo, se une al ERE y actúa como factor de transcripción. El resultado es una mayor síntesis de la *HMG-CoA reductasa* y, por lo tanto, una mayor síntesis de colesterol (fig. 18-6). Sin embargo, si los esteroles abundan, éstos se unen a PAEP en su dominio de detección de esterol e inducen la unión de la PAEP a otras proteínas más de la membrana del RE, las insig (*insulin-induced gene* [productos]). El resultado es la retención del complejo PUERE-PAEP en el RE, impidiendo así la activación de la PUERE-2 y provocando una reducción de la síntesis de colesterol. [Nota: la PUERE-1 regula por aumento la expresión de enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos grasos en respuesta a la insulina (v. pág. 184).]

2. **Degradación enzimática acelerada por esteroles:** la *reductasa* misma es una proteína integral de la membrana del RE detectora de esterol. Cuando los niveles de esterol en la célula son elevados, la enzima se une a las proteínas insig. Esta unión conduce a la ubiquitinación y a la degradación proteosómica de la *reductasa* (v. pág. 247).
3. **Fosforilación/desfosforilación independiente de esteroles:** la actividad de la *HMG-CoA reductasa* está controlada covalentemente por las acciones de la *proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP)* (*AMPK,* v. pág. 183) y de una *fosfoproteinfosfatasa* (v. fig. 18-6). La forma fosforilada de la enzima es inactiva, mientras que la desfosforilada es activa. [Nota: debido a que la *AMPK* es activada por el AMP, la síntesis de colesterol, al igual que la de los ácidos grasos, baja cuando la disponibilidad de ATP disminuye.]

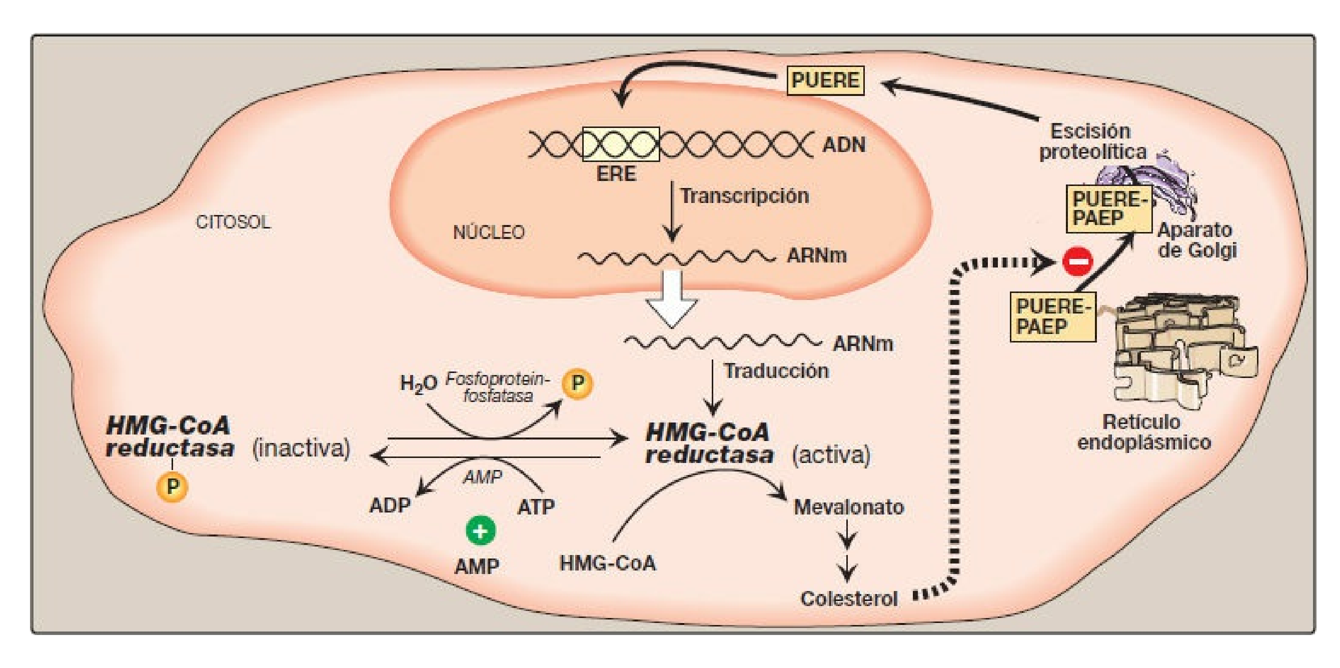


Figura 18-6 Regulación de la *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa*. ADP, difosfato de adenosina; *AMPK, proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina;* ARNm, ARN mensajero; ERE, elemento regulador de esteroles; PAEP, proteína activadora de la escisión de PUERE; PUERE, proteína de unión al elemento regulador de esteroles. (P), fosfato.

4. **Regulación hormonal:** la cantidad de *HMG-CoA reductasa* está controlada por hormonas. Un aumento de insulina y tiroxina favorece la intensificación de la expresión del gen de la *reductasa*. El glucagón y los glucocorticoides tienen el efecto contrario.

5. **Inhibición por fármacos:** las estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) son análogos estructurales de la HMG-CoA y son (o se metabolizan a) inhibidores competitivos reversibles de la *HMG-CoA reductasa* (fig. 18-7). Se emplean para reducir los niveles de colesterol en plasma en pacientes con hipercolesterolemia.

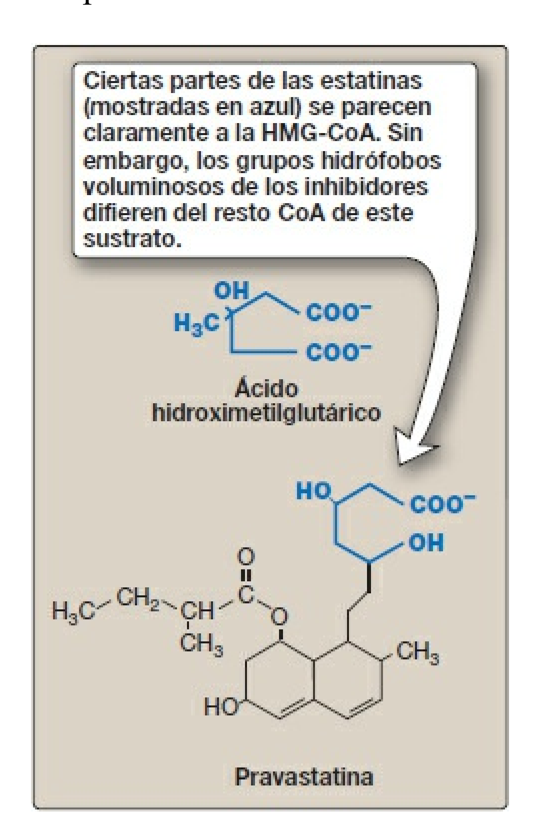


Figura 18-7 Similitud estructural entre el ácido hidroximetilglutárico y la pravastatina, un fármaco de la familia de las estatinas útil clínicamente para reducir el colesterol. CoA, coenzima A.

IV. DEGRADACIÓN DEL COLESTEROL

Los seres humanos no pueden metabolizar la estructura en anillo del colesterol a CO_2 y H_2O. En lugar de ello, el núcleo de esterol intacto se elimina del organismo por conversión en ácidos y sales biliares, un pequeño porcentaje de los cuales se excreta con

las heces, y por secreción de colesterol a la bilis, que lo transporta al intestino para su eliminación. Una parte del colesterol presente en el intestino es modificado por bacterias antes de su excreción. Los compuestos principales generados son los isómeros coprostanol y colestanol, que son derivados reducidos del colesterol. Junto con el colesterol, estos compuestos forman el grueso de los esteroles fecales neutros.

V. ÁCIDOS BILIARES Y SALES BILIARES

La bilis consta de una mezcla acuosa de compuestos orgánicos e inorgánicos. La fosfatidilcolina, o lecitina (v. pág. 202), y las sales biliares conjugadas son, cuantitativamente, los componentes orgánicos más importantes de la bilis. La bilis puede pasar directamente del hígado, donde se sintetiza, al duodeno a través del conducto biliar común, o bien puede almacenarse en la vesícula biliar cuando no se necesita inmediatamente para la digestión.

A. Estructura de los ácidos biliares

Los ácidos biliares contienen 24 carbonos con 2 o 3 grupos hidroxilo y una cadena lateral que termina en un grupo carboxilo. El grupo carboxilo presenta un pK_a de aproximadamente 6. En el duodeno (pH aproximado de 6), este grupo tendrá la mitad de las moléculas protonadas (los ácidos biliares) y el resto desprotonadas (las sales biliares). No obstante, los términos «ácido biliar» y «sal biliar» se utilizan con frecuencia de manera indistinta. Sin embargo, en ambas formas los grupos hidroxilo se encuentran en la orientación α (dispuestos por «debajo» del plano de los anillos) y los grupos metilo, en la β (dispuestos por «encima» del plano de los anillos). Así pues, las moléculas poseen a la vez una cara polar y una apolar y pueden actuar como agentes emulsionantes en el intestino, contribuyendo a la preparación de los triacilgliceroles procedentes de la dieta y de otros lípidos complejos para que puedan ser degradados por las enzimas digestivas pancreáticas.

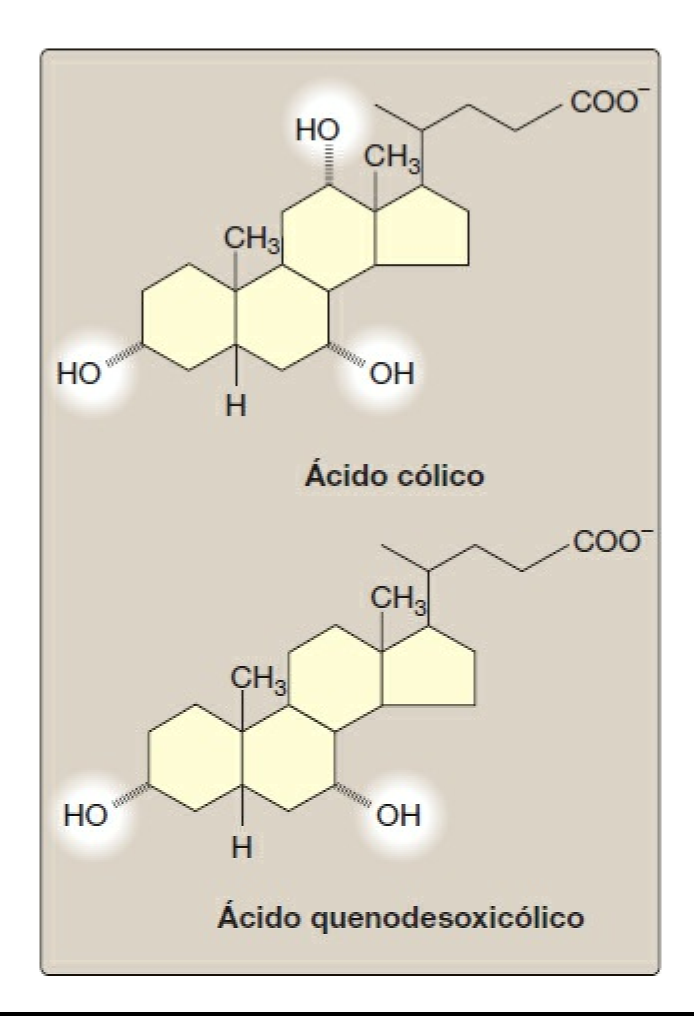


Figura 18-8 Ácidos biliares. [Nota: las formas ionizadas son sales biliares.]

B. Síntesis de los ácidos biliares

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado mediante una vía de múltiples etapas en múltiples orgánulos, en la que se insertan grupos hidroxilo en posiciones específicas de la estructura esteroidea; el enlace doble del anillo B del colesterol se reduce, y la cadena hidrocarbonada se acorta 3 carbonos introduciendo un grupo carboxilo en el extremo de la cadena. Los compuestos resultantes más comunes, el ácido cólico (un triol) y el ácido quenodesoxicólico (un diol), como se muestra en la figura 18-8, se denominan ácidos biliares primarios. [Nota: la etapa limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares es la introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 7 del núcleo esteroideo mediante la 7-α-*hidroxilasa,* una monooxigenasa del citocromo P450 asociada al RE que sólo existe en el hígado. La expresión de la enzima es regulada a la baja por los ácidos biliares (fig. 18-9).]

C. Síntesis de los ácidos biliares conjugados

Antes de abandonar el hígado, los ácidos biliares se conjugan con una molécula de glicina o de taurina (un producto final del metabolismo de la cisteína) por medio de un enlace amida entre el grupo carboxilo del ácido biliar y el grupo amino del compuesto

añadido. Estas nuevas estructuras incluyen los ácidos glicocólico y glicoquenodesoxicólico, así como los ácidos taurocólico y tauroquenodesoxicólico (fig. 18-10). El cociente entre las formas de glicina y de taurina en la bilis asciende a aproximadamente 3:1. El resultado de la adición de glicina o de taurina es la presencia de un grupo carboxilo con un pK_a más bajo (de la glicina) o un grupo sulfonato (de la taurina), los cuales están completamente ionizados (cargados negativamente) a un pH alcalino de la bilis. Las sales biliares ionizadas, conjugadas, son detergentes más eficaces que las desconjugadas por su naturaleza anfipática. Así, se encuentran en la bilis únicamente las formas conjugadas. Las personas con deficiencias genéticas en la conversión del colesterol en ácidos biliares se tratan con ácido quenodesoxicólico exógeno.

Las sales biliares proporcionan el único mecanismo significativo para la excreción del colesterol, ya sea como producto metabólico del colesterol o como solubilizador del colesterol en la bilis.

D. Acción de la flora intestinal sobre las sales biliares

Las bacterias del intestino pueden desconjugar (eliminar glicina y taurina) sales biliares. También pueden eliminar el grupo hidroxilo del carbono 7, produciendo sales biliares «secundarias», tales como ácido desoxicólico a partir de ácido cólico y ácido litocólico a partir de ácido quenodesoxicólico (fig. 18-11).

E. Circulación enterohepática

Las sales biliares segregadas en el intestino son reabsorbidas de manera eficaz (en más del 95 %) y reutilizadas. El hígado segrega de manera activa sales biliares a la bilis. En el intestino, son reabsorbidas en la parte terminal el íleon por medio de un cotransportador Na^+-sal biliar y devueltas al torrente circulatorio a través de un sistema de transporte independiente. [Nota: la absorción del ácido litocólico es escasa.] Éstas son absorbidas de manera eficaz del torrente circulatorio por los hepatocitos a través de una isoforma del cotransportador y reutilizadas. [Nota: la albúmina se une de forma no covalente a las sales biliares y las transporta a través de la sangre del mismo modo que los ácidos grasos (v. pág. 181).] El proceso continuo de secreción de sales biliares a la bilis, su paso a través del duodeno donde algunas son desconjugadas y a continuación deshidroxiladas a sales biliares secundarias, su absorción en el íleon y su regreso posterior al hígado como combinación de formas primarias y secundarias se denomina circulación enterohepática (v. fig. 18-11). El hígado segrega cada día entre 15 g y 30 g de sales biliares al duodeno, pero sólo se pierden unos 0,5 g (menos de 3 %) a diario en las heces. En el hígado se sintetizan aproximadamente 0,5 g/día a partir de colesterol para sustituir la cantidad perdida. Los «secuestradores» de ácidos biliares, como la colestiramina, se unen a las sales biliares en el intestino, evitan su reabsorción y promueven así su excreción. Se utilizan en el

tratamiento de la hipercolesterolemia porque la eliminación de las sales biliares suprime la inhibición de la síntesis de ácidos biliares en el hígado, desviando así el colesterol adicional a esa vía. [Nota: la fibra procedente del alimento se une también a las sales biliares y aumenta su excreción (v. pág. 365).]

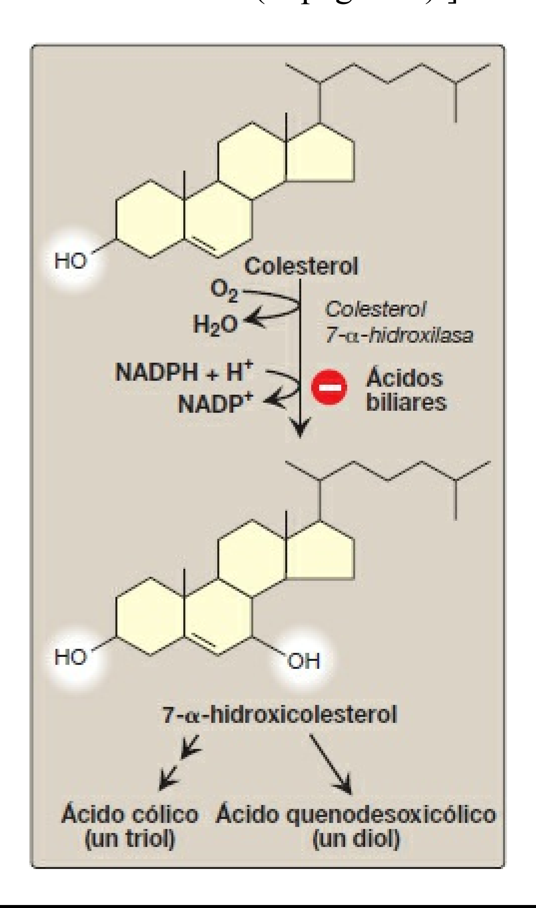


Figura 18-9 Síntesis de los ácidos biliares, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, a partir de colesterol.

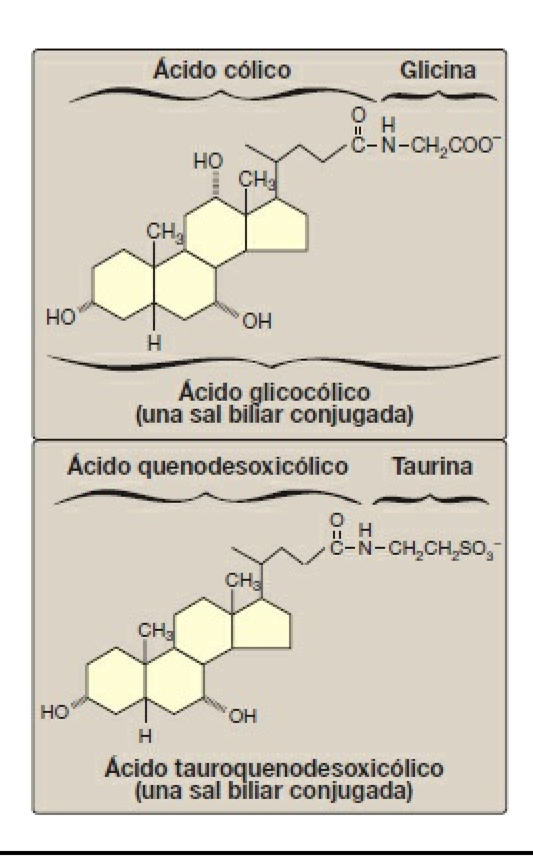


Figura 18-10 Sales biliares. Nótese «cólico» en los términos.

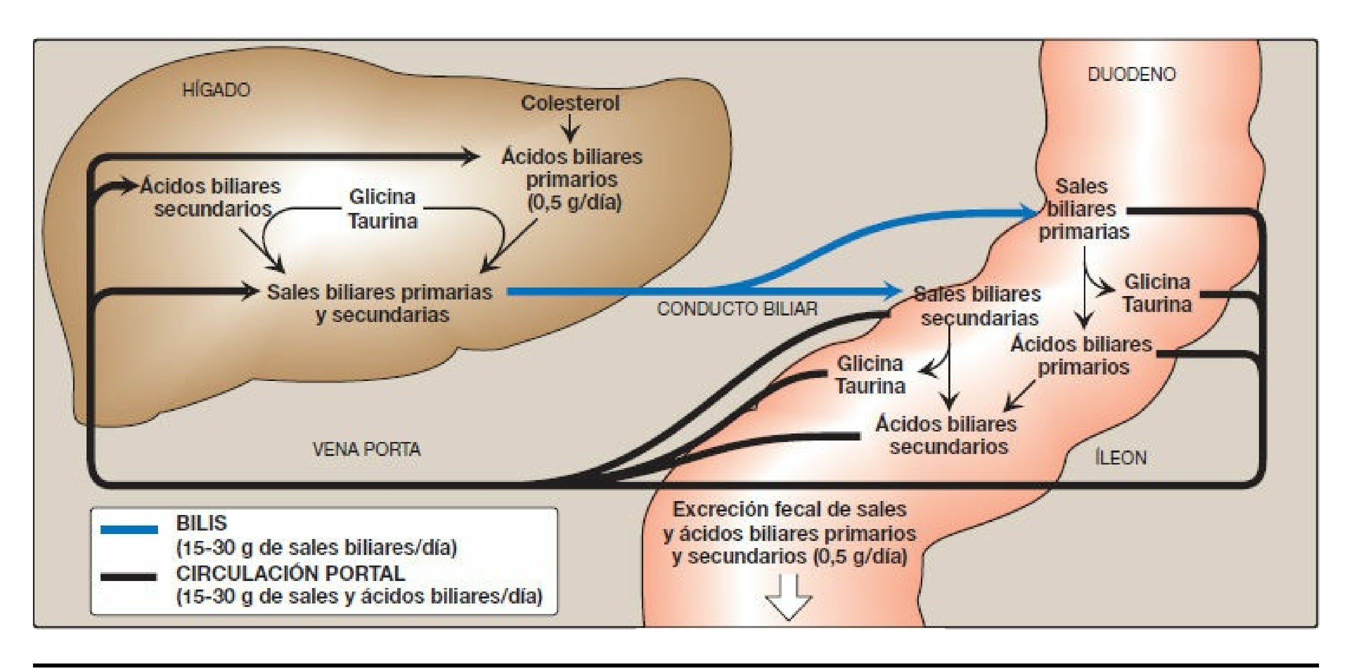


Figura 18-11 Circulación enterohepática de sales biliares. [Nota: las formas primarias se convierten en secundarias por deshidroxilación.]

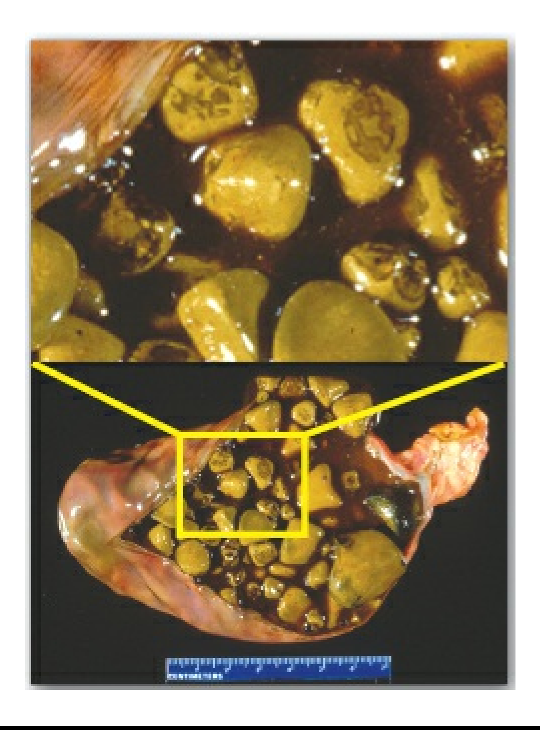


Figura 18-12 Vesícula biliar con cálculos biliares.

F. Deficiencia de sales biliares: colelitiasis

El desplazamiento del colesterol del hígado a la bilis debe ir acompañado de la secreción simultánea de fosfolípidos y sales biliares. Si este proceso doble se interrumpe y hay más colesterol en la bilis de lo que pueden solubilizar las sales biliares y la fosfatidilcolina presentes, el colesterol puede precipitar en la vesícula biliar, lo que provoca la aparición de la colelitiasis, la enfermedad de cálculos biliares de colesterol (fig. 18-12). Este trastorno está causado normalmente por una disminución de los ácidos biliares de la bilis. La colelitiasis también puede ser debida a la mayor secreción de colesterol a la bilis, tal como se ha observado con la administración de fibratos (p. ej., gemfibrozilo) para reducir el colesterol (y el triacilglicerol) en la sangre. Actualmente la colecistectomía laparoscópica (extirpación quirúrgica de la vesícula biliar a través de una pequeña incisión) es el tratamiento de elección. No obstante, para los pacientes que no pueden ser sometidos a una operación quirúrgica, la administración oral de ácido quenodesoxicólico para complementar el aporte de ácidos biliares del organismo produce una disolución gradual (de meses a años) de los cálculos biliares. [Nota: los cálculos de colesterol dan cuenta de más del 85 % de los casos de colelitiasis, y la bilirrubina y los cálculos mixtos explican el resto.]

VI. LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las lipoproteínas plasmáticas son complejos macromoleculares esféricos formados por lípidos y proteínas específicas (apolipoproteínas). Las partículas lipoproteicas son los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja

densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Difieren en la composición, el tamaño, la densidad (fig. 18-13) y el lugar de origen de los lípidos y proteínas. [Nota: puesto que las partículas de lipoproteína se intercambian constantemente lípidos y apolipoproteínas entre sí, el contenido real de apolipoproteínas y lípidos de cada clase de partículas es algo variable.] La función de las lipoproteínas es la de mantener sus componentes lipídicos solubles cuando los transportan por el plasma y la de proporcionar un mecanismo eficaz para transportar su contenido lipídico a (y desde) los tejidos. En los seres humanos, el sistema transportador es menos perfecto que en otros animales y, en consecuencia, los seres humanos experimentan un depósito gradual de lípidos en los tejidos (especialmente de colesterol). Este fenómeno supone un riesgo potencial para la vida cuando el depósito de lípidos contribuye a la formación de placas, lo que causa el estrechamiento de los vasos sanguíneos (aterosclerosis).

A. Composición de las lipoproteínas plasmáticas

Las lipoproteínas se componen de un núcleo lipídico neutro (que contiene triacilglicerol [TAG] y ésteres de colesterilo) rodeado de una capa de apolipoproteínas anfipáticas, fosfolípidos y colesterol no esterificado (libre) (fig. 18-14). Estos compuestos anfipáticos están orientados de forma que sus porciones polares están expuestas en la superficie de la lipoproteína, haciendo que la partícula sea soluble en una disolución acuosa. Los TAG y el colesterol transportados por las lipoproteínas proceden de la dieta (origen exógeno) o de la síntesis *de novo* (origen endógeno). [Nota: el contenido de colesterol (C) de las lipoproteínas plasmáticas actualmente se determina de manera rutinaria en ayunas. C total = LDL – C + HDL – C + VLDL – C, donde VLDL – C se calcula dividiendo los TAG por 5 porque los TAG representan el 20 % del volumen de las VLDL. El valor objetivo del colesterol total es inferior a 200 mg/dl.]

1. **Tamaño y densidad de las partículas lipoproteicas:** los quilomicrones son las partículas lipoproteicas de menor densidad y mayor tamaño, y que contienen el mayor porcentaje de lípidos (como TAG) y el menor porcentaje de proteínas. Las partículas VLDL y LDL son sucesivamente más densas, presentando mayores cocientes de proteínas a lípidos. Las partículas HDL son las más pequeñas y densas. Las lipoproteínas plasmáticas pueden separarse en función de su movilidad electroforética, como se muestra en la figura 18-15, o en función de su densidad por ultracentrifugación.

2. **Apolipoproteínas:** las apolipoproteínas asociadas con las partículas lipoproteicas presentan numerosas funciones diferentes, como la de proporcionar sitios de reconocimiento para receptores de la superficie celular y la de servir de activadores o coenzimas para las enzimas que intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas. Algunas de las apolipoproteínas constituyen componentes estructurales esenciales de las partículas y no pueden ser eliminadas (de hecho, las partículas no pueden producirse sin ellas), mientras que otras se transfieren

libremente entre las lipoproteínas. Las apolipoproteínas se dividen por estructura y función en varias clases principales, denominadas por letras, y cada clase se divide en subclases (p. ej., apolipoproteína [apo] C-I, apo C-II y apo C-III). [Nota: todavía se desconocen las funciones de todas las apolipoproteínas.]

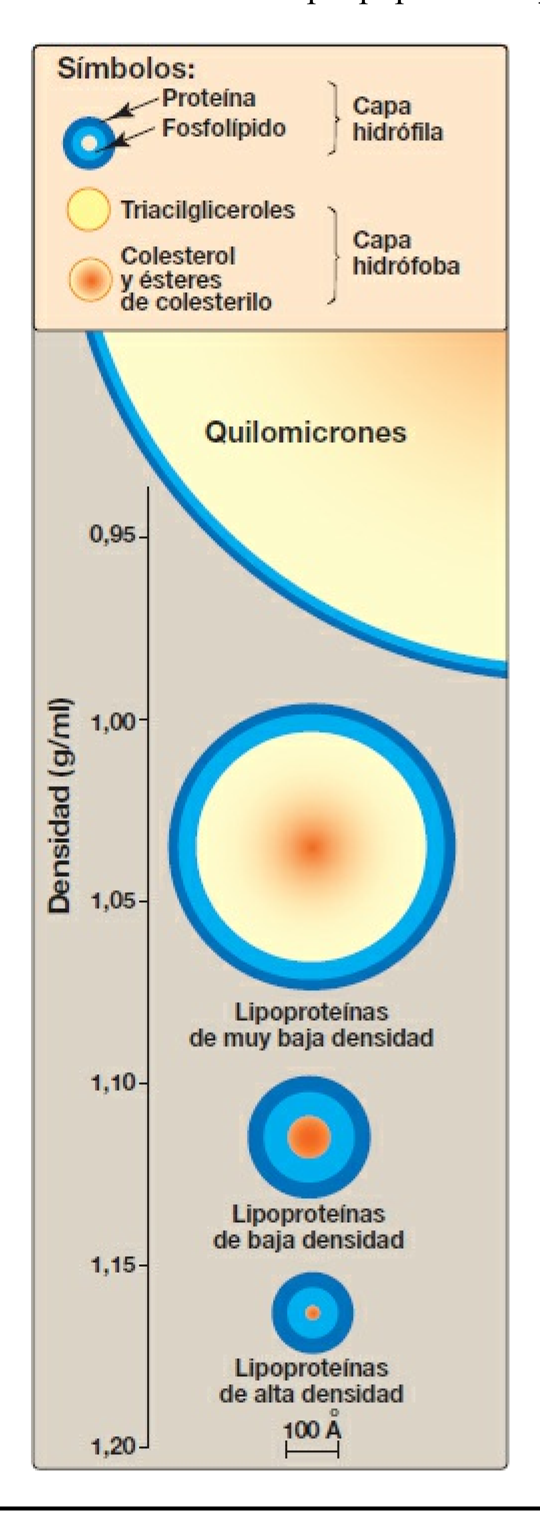


Figura 18-13 Tamaño y densidad aproximados de las lipoproteínas séricas. Cada familia de lipoproteínas muestra un rango de tamaños y densidades; esta figura muestra valores típicos. El ancho de los anillos es una aproximación a la cantidad presente de cada componente. [Nota: aunque el colesterol y sus ésteres se muestran

en forma de un solo componente en el centro de cada partícula, el colesterol es físicamente un componente de la superficie, mientras que los ésteres de colesterilo se localizan en el interior de las lipoproteínas.]

B. Metabolismo de los quilomicrones

Los quilomicrones se ensamblan en las células de la mucosa intestinal y transportan los TAG (exógenos) el colesterol, las vitaminas liposolubles y los ésteres de colesterilo alimentarios a los tejidos periféricos (fig. 18-16). [Nota: los triacilgliceroles constituyen cerca del 90 % de los lípidos presentes en un quilomicrón.]

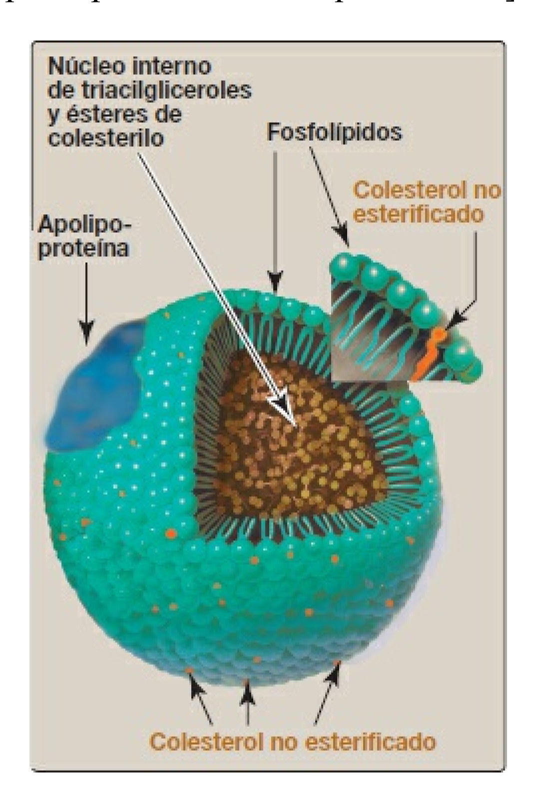


Figura 18-14 Estructura de una partícula lipoproteica típica.

1. **Síntesis de las apolipoproteínas:** la apo B-48 es exclusiva de los quilomicrones. Su síntesis comienza en el RE rugoso (RER) y se glucosila a medida que avanza por el RE y el aparato de Golgi. [Nota: la apo B-48 debe su nombre a que constituye el extremo N-terminal correspondiente al 48 % de la proteína codificada por el gen para apo B. La apo B-100, que se sintetiza en el hígado y se encuentra en las partículas VLDL y LDL, es la proteína completa codificada por este gen. La edición postranscripcional (v. pág. 457) de una citosina a un uracilo en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apo B-100 intestinal da lugar a un codón sin sentido (o de terminación) (v. pág. 433), lo que sólo permite traducir el 48 % del ARNm.]

2. **Ensamblaje de los quilomicrones:** las enzimas que intervienen en la síntesis de TAG, colesterol y fosfolípidos están localizadas en el RE liso. El ensamblaje de las apolipoproteínas y de los lípidos en los quilomicrones requiere la proteína microsómica de transferencia de triglicérido (MTP; v. pág. 178), que carga la apo

B-48 con lípidos. Esto ocurre antes del paso del RE al aparato de Golgi, donde las partículas se empaquetan en vesículas secretoras. Éstas se fusionan con la membrana plasmática liberando las lipoproteínas, que después entran en el sistema linfático y, finalmente, en la sangre. [Nota: los quilomicrones abandonan el sistema linfático a través del conducto torácico que desemboca en la vena subclavia izquierda.]

3. **Modificación de las partículas de quilomicrones nacientes:** la partícula liberada por la célula de la mucosa intestinal se denomina quilomicrón «naciente», pues es funcionalmente incompleta. Cuando llega al plasma, la partícula se modifica rápidamente recibiendo apo E (que es reconocida por receptores hepáticos) y C. Esta última incluye la apo C-II, que es necesaria para la activación de la *lipoproteína lipasa (LPL),* la enzima que degrada el TAG contenido en el quilomicrón (v. más adelante). La fuente de estas apolipoproteínas es la HDL circulante (v. fig. 18-16).

4. **Degradación del triacilglicerol mediante la lipoproteína lipasa:** la *LPL* es una enzima extracelular que se ancla a través del sulfato de heparán a las paredes capilares de la mayoría de los tejidos, pero predominantemente a las del tejido adiposo y de los músculos cardíaco y esquelético. El hígado adulto no posee esta enzima. [Nota: en la superficie de las células endoteliales del hígado se encuentra una *lipasa hepática*. Participa en la degradación de TAG en los quilomicrones y VLDL, y es particularmente importante en el metabolismo de las HDL (v. pág. 236).] La *LPL,* activada por la apo C-II de las partículas lipoproteicas circulantes, hidroliza el TAG contenido en estas partículas para proporcionar ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se almacenan (en el tejido adiposo) o se usan para la obtención de energía (en el músculo). Si no son captados inmediatamente por una célula, los ácidos grasos de cadena larga son transportados por la albúmina sérica hasta que se produzca su captación. El glicerol se utiliza en el hígado, por ejemplo en la síntesis de lípidos, o la gluconeogénesis. [Nota: los pacientes con una deficiencia de *LPL* o de la apo C-II (hiperlipoproteinemia de tipo 1 o carencia familiar de *LPL*) muestran, incluso en ayunas, una intensa acumulación (1 000 mg/dl o más) de TAG de quilomicrones en el plasma (hipertriacilglicerolemia). Estas personas corren un mayor riesgo de sufrir pancreatitis aguda.]

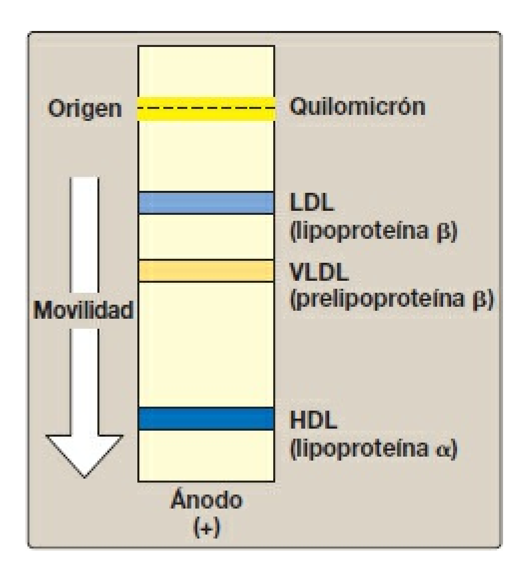


Figura 18-15 Movilidad electroforética de las lipoproteínas plasmáticas. El orden de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se invierte si se usa la ultracentrifugación como técnica de separación. HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Figura 18-16 Metabolismo de los quilomicrones. Apo B-48, apo C-II y apo E son apolipoproteínas que constituyen componentes específicos de las lipoproteínas plasmáticas. Las partículas lipoproteicas no están

representadas a escala (v. fig. 18-13 para más detalles acerca del tamaño y la densidad de las lipoproteínas). C, colesterol; EC, ésteres de colesterilo; HDL, lipoproteína de alta densidad; TAG, triacilglicerol.

5. **Regulación de la actividad de la lipoproteína lipasa:** la *LPL* es sintetizada por el tejido adiposo y los músculos cardíaco y esquelético. La expresión de isoenzimas tisulares específicas es regulada por el estado nutricional y la concentración hormonal. Por ejemplo, después de comer (concentración elevada de insulina), la síntesis de *LPL* aumenta en el tejido adiposo pero disminuye en el músculo. En ayunas (disminución de la insulina) se favorece la síntesis de *LPL* en el músculo. [Nota: la concentración más alta de *LPL* se encuentra en el miocardio, lo que refleja el uso de ácidos grasos para proporcionar mucha de la energía necesaria para la función cardíaca.]

6. **Formación de remanentes de quilomicrón:** a medida que el quilomicrón circula, y más del 90 % del TAG presente en su núcleo es degradado por la *LPL,* la partícula disminuye de tamaño y su densidad aumenta. Además, las apo C (pero no la apo E) vuelven a la HDL. La partícula que queda, denominada «remanente», es rápidamente retirada de la circulación por el hígado, cuyas membranas celulares contienen receptores de lipoproteínas que reconocen la apo E (v. fig. 18-16). Los remanentes de quilomicrón se unen a estos receptores y entran en los hepatocitos por endocitosis. La vesícula endocitada se fusiona después con un lisosoma, y las apolipoproteínas, los ésteres de colesterilo y otros componentes del remanente se degradan por hidrólisis liberando aminoácidos, colesterol libre y ácidos grasos. El receptor se recicla. (En la fig. 18-20 se ilustra con más detalle para las LDL el mecanismo de endocitosis mediada por receptores.)

C. Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad

Las VLDL se sintetizan en el hígado (fig. 18-17). Se componen predominantemente de TAG endógeno (aproximadamente el 60 %) y su función es la de transportar este lípido desde el hígado (sitio de síntesis) hasta los tejidos periféricos. Una vez allí, el TAG es degradado por la *LPL,* como se ha comentado en relación con los quilomicrones (v. pág. 228). [Nota: el «hígado graso» no alcohólico (esteatosis hepática) se produce en estados en los que existe un desequilibrio entre la síntesis hepática de TAG y la secreción de VLDL. Estos estados incluyen la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2.]

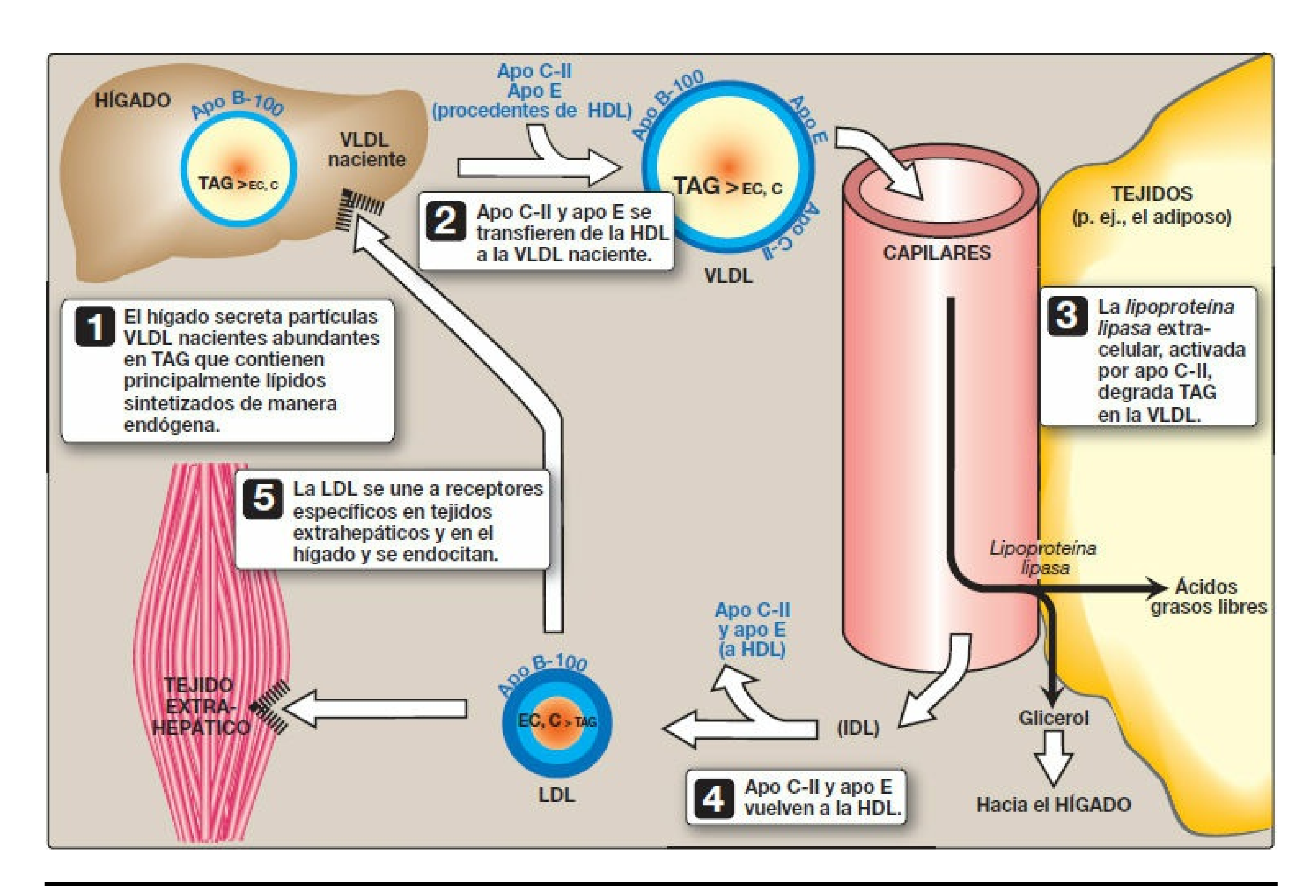


Figura 18-17 Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL). Apo B-100, apo C-II y apo E son apolipoproteínas que constituyen componentes específicos de las lipoproteínas plasmáticas. Las lipoproteínas no se han dibujado a escala (v. fig. 18-13 para más detalles acerca del tamaño y la densidad de las lipoproteínas). C, colesterol; EC, ésteres de colesterilo; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; HDL, lipoproteína de alta densidad; TAG, triacilglicerol.

1. **Liberación desde el hígado:** las VLDL son segregadas directamente a la sangre por el hígado en forma de partículas nacientes que contienen apo B-100. Deben obtener apo C-II y apo E de las HDL circulantes (v. fig. 18-17). Como en el caso de los quilomicrones, la apo C-II es necesaria para la activación de la *LPL.* [Nota: la abetalipoproteinemia es una hipolipoproteinemia rara causada por un defecto en la MTP, lo que da lugar a una incapacidad para cargar la apo B con lípidos. En consecuencia, se forman pocas VLDL o quilomicrones y los TAG se acumulan en el hígado y en el intestino.]

2. **Modificación en la circulación:** cuando las VLDL pasan a la circulación, los TAG son degradados por la *LPL,* lo que reduce el tamaño de la VLDL y aumenta su densidad. Los componentes superficiales, que incluyen las apo C y E, vuelven a las HDL, pero las partículas retienen apo B-100. Además se transfieren algunos TAG desde las VLDL a las HDL mediante una reacción de intercambio que transfiere concomitantemente ésteres de colesterilo desde la HDL a la VLDL. Este intercambio se realiza mediante la *proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC),* tal como se muestra en la figura 18-18.

3. **Conversión a lipoproteínas de baja densidad:** mediante estas modificaciones la VLDL se convierte en LDL en el plasma. Durante esta transición se observan partículas de tamaño intermedio, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) o los remanentes de VLDL. Las IDL también pueden ser captadas por las células hepáticas a través de una endocitosis mediada por receptores que usa apo E como ligando. [Nota: la apo E suele estar presente en tres isoformas, E-2 (la menos frecuente), E-3 (la más frecuente) y E-4. La apo E-2 se une poco a los receptores y los pacientes homocigotos para la apo E-2 presentan una deficiencia en el aclaramiento de los remanentes de quilomicrón y de IDL. Los individuos muestran una hiperlipoproteinemia familiar de tipo III (disbetalipoproteinemia familiar o enfermedad de β ancha) con hipercolesterolemia y aterosclerosis prematura. Así, todavía no se entiende por qué la isoforma E-4 aumenta la sensibilidad al tipo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. El efecto depende de la dosis, siendo los homocigotos aquellos con mayor riesgo. Los cálculos del riesgo varían.]

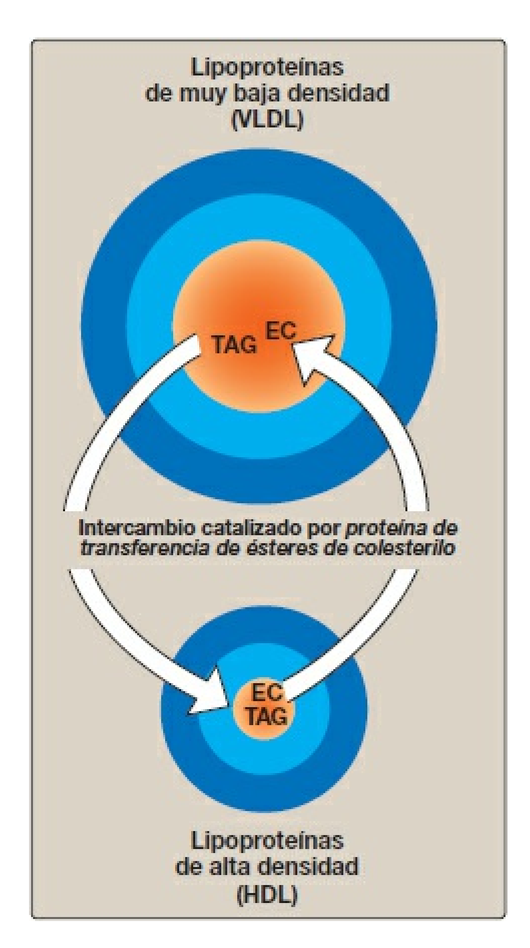


Figura 18-18 Transferencia de ésteres de colesterilo (EC) de las HDL a las VLDL a cambio de triacilgliceroles (TAG).

D. Metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad

Las partículas de LDL contienen mucho menos TAG que sus antecesoras, las VLDL,

y presentan una alta concentración de colesterol y de ésteres de colesterilo (fig. 18-19).

1. **Endocitosis mediada por receptores:** la función principal de las partículas de LDL es la de suministrar colesterol a los tejidos periféricos (o de devolverlo al hígado). Desempeñan esta función uniéndose a receptores de LDL de la membrana de la superficie celular que reconocen la apo B-100 (pero no la apo B-48). Puesto que estos receptores de LDL también pueden unirse a la apo E, se conocen con el nombre de receptores de apo B-100/apo E. En la figura 18-20 se presenta un resumen de la captación y degradación de las partículas de LDL. [Nota: los números entre corchetes indicados a continuación se refieren a los números correspondientes de esa figura.] Un mecanismo similar de endocitosis mediada por receptores se utiliza para la captación y degradación celulares de remanentes de quilomicrón y de IDL por el hígado.

[1] Los receptores de LDL son glucoproteínas con carga negativa que están agrupadas en cavidades de las membranas celulares. El lado citosólico de la cavidad está recubierto con la proteína clatrina, que estabiliza la forma de la cavidad.

[2] Tras la unión, el complejo LDL-receptor se internaliza por endocitosis. [Nota: una deficiencia de receptores de LDL funcionales causa un aumento significativo de colesterol de las LDL en plasma. Los pacientes con deficiencias de este tipo presentan una hiperlipidemia de tipo II (hipercolesterolemia familiar o HF) y una aterosclerosis prematura. La hipercolesterolemia autosómica dominante también puede ser debida a una mayor actividad de una *proteasa,* la *proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9* (*PCSK9),* que fomenta la degradación del receptor, y por alteraciones en la apo B-100 que reduce su unión al receptor.]

[3] La vesícula que contiene la LDL pierde su recubrimiento de clatrina y se fusiona con otras vesículas similares, formando vesículas más grandes denominadas endosomas.

[4] El pH del endosoma disminuye (debido a la actividad de bombeo de los protones de la *ATPasa* endosómica), lo que permite separar la LDL de su receptor. A continuación, los receptores migran a un lado del endosoma, mientras que las LDL permanecen libres en la luz de la vesícula. [Nota: esta estructura se denomina CURL, el compartimiento para el desacoplamiento de receptor y ligando.]

[5] Los receptores pueden reciclarse, mientras que los remanentes lipoproteicos en la vesícula se transfieren a lisosomas y son degradados por acción de *hidrolasas ácidas* lisosómicas, liberando colesterol libre, aminoácidos, ácidos grasos y fosfolípidos. Estos compuestos pueden ser reutilizados por la célula. [Nota: se han identificado enfermedades de almacenamiento causadas por deficiencias autosómicas recesivas raras en la capacidad para hidrolizar ésteres de colesterilo lisosómicos (enfermedad de Wolman de inicio tardío) o para transportar colesterol libre hacia el exterior del lisosoma (enfermedad de Niemann-Pick, tipo C).]

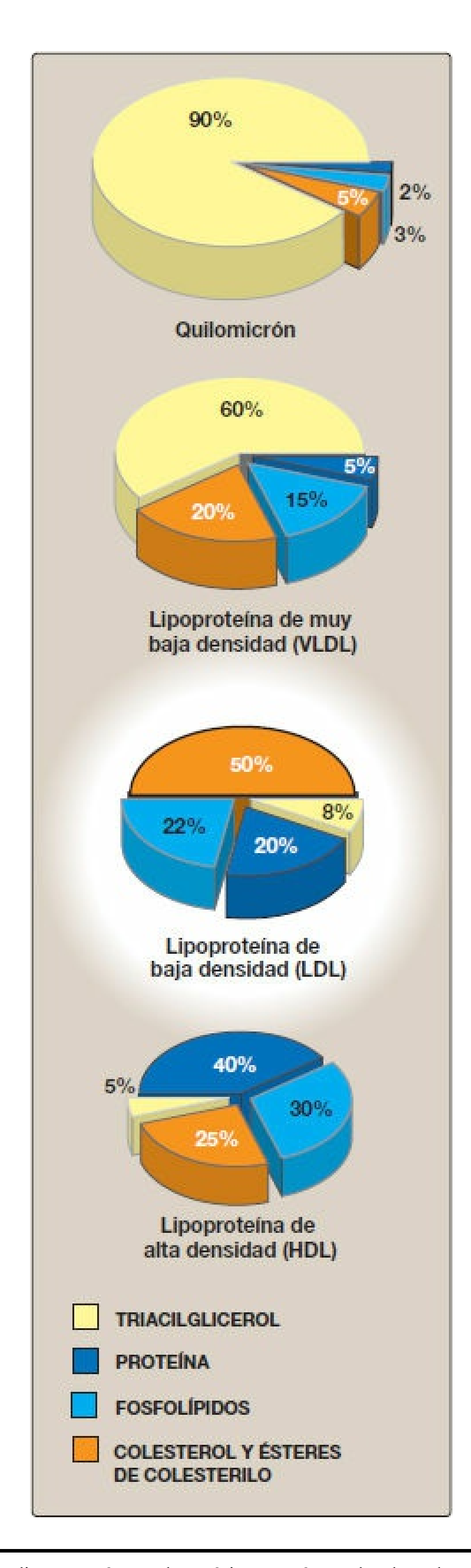


Figura 18-19 Composición de las lipoproteínas plasmáticas. Nótese la elevada concentración de colesterol y de ésteres de colesterilo en la LDL.

2. **Efecto del colesterol endocitado sobre la homeostasis del colesterol celular:** el colesterol procedente del remanente de quilomicrón, de las IDL y de las LDL afecta al contenido celular de colesterol de varias maneras (v. fig. 18-20). En primer lugar, la expresión del gen de la *HMG-CoA reductasa* es inhibida por altos niveles de colesterol, lo que provoca una disminución en la síntesis *de novo* del colesterol. Además, la degradación de la *reductasa* es acelerada. En segundo lugar, se reduce la síntesis de proteína receptora de LDL nueva por una disminución de la expresión del gen del receptor de LDL, limitando de este modo la entrada ulterior de colesterol procedente de las LDL en las células. [Nota: la regulación del gen del receptor de las LDL precisa la intervención del ERE y una PUERE-2, como se ha visto en la regulación del gen de la *HMG-CoA reductasa* (v. pág. 222). Ello permite coordinar la regulación de la expresión de estas proteínas.] En tercer lugar, si el colesterol no se necesita inmediatamente para ningún propósito estructural o sintético, se esterifica mediante la *acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT).* La *ACAT* transfiere un ácido graso desde un acil-CoA al colesterol y se genera un éster de colesterilo que puede almacenarse en la célula (fig. 18-21). La actividad de la *ACAT* se intensifica en presencia de una mayor cantidad de colesterol intracelular.

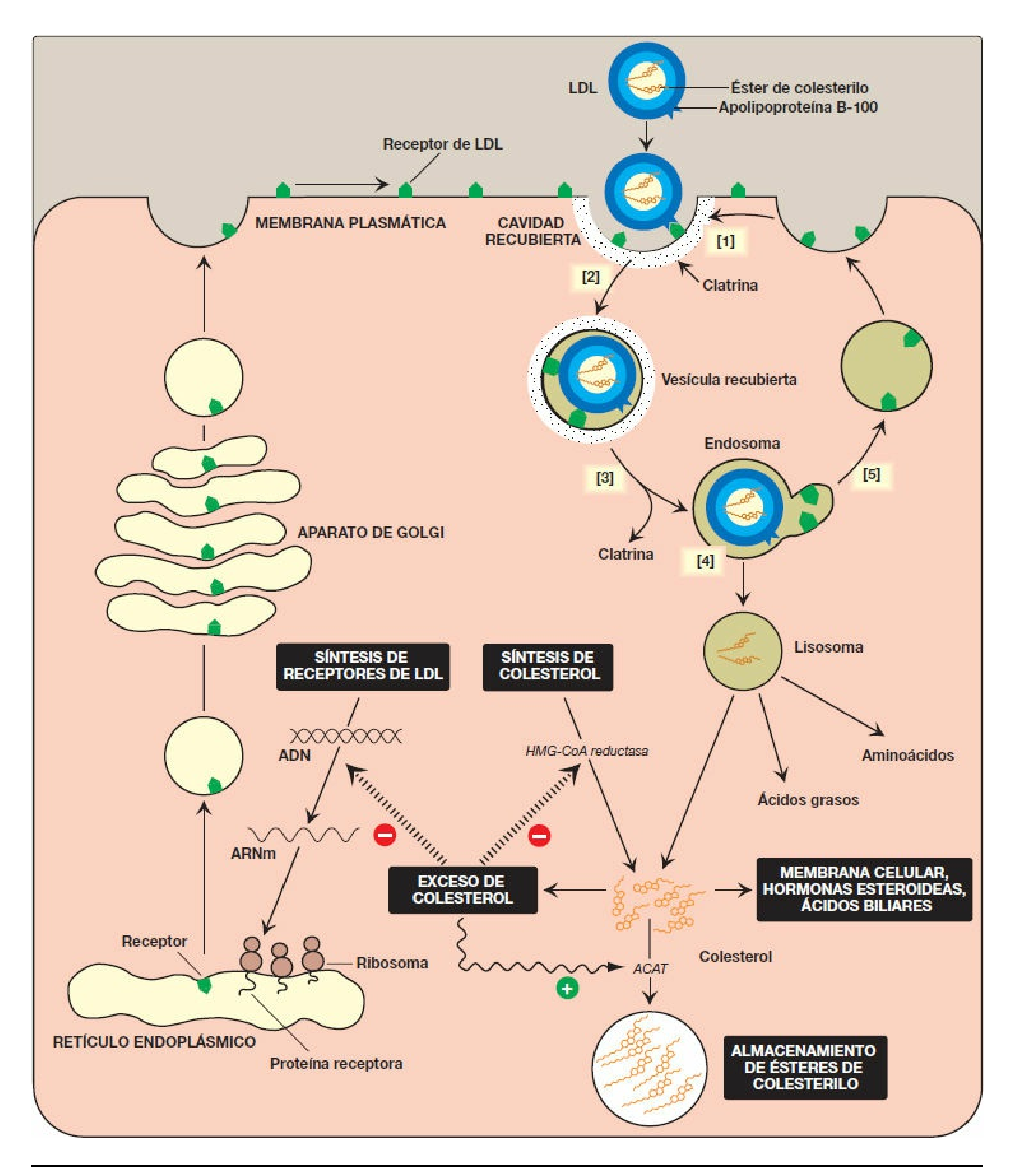


Figura 18-20 Captación celular y degradación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). [Nota: la provisión excesiva de colesterol acelera la degradación de la *HMG-CoA reductasa*. También disminuye la síntesis de la *reductasa* impidiendo la expresión de su gen, tal como se ha visto con el receptor de las LDL.] *ACAT, acil-CoA:colesterol aciltransferasa;* ARNm, ARN mensajero; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-CoA.

3. **Captación de las LDL químicamente modificadas por receptores «barredores» de macrófagos:** además de la vía antes descrita mediada por receptores, altamente

específica y regulada, para la captación de las LDL, los macrófagos poseen niveles elevados de actividad de receptores barredores. Estos receptores, conocidos como receptores barredores de clase A (RB-A), son capaces de unir un amplio espectro de ligandos y median la endocitosis de las LDL químicamente modificadas por oxidación de los componentes lipídicos o de la apo B. Al contrario que el receptor de las LDL, los receptores barredores no disminuyen en respuesta a un aumento del colesterol intracelular. Los ésteres de colesterilo se acumulan en los macrófagos y provocan su transformación en células «espumosas» que participan en la formación de la placa aterosclerótica (fig. 18-22).

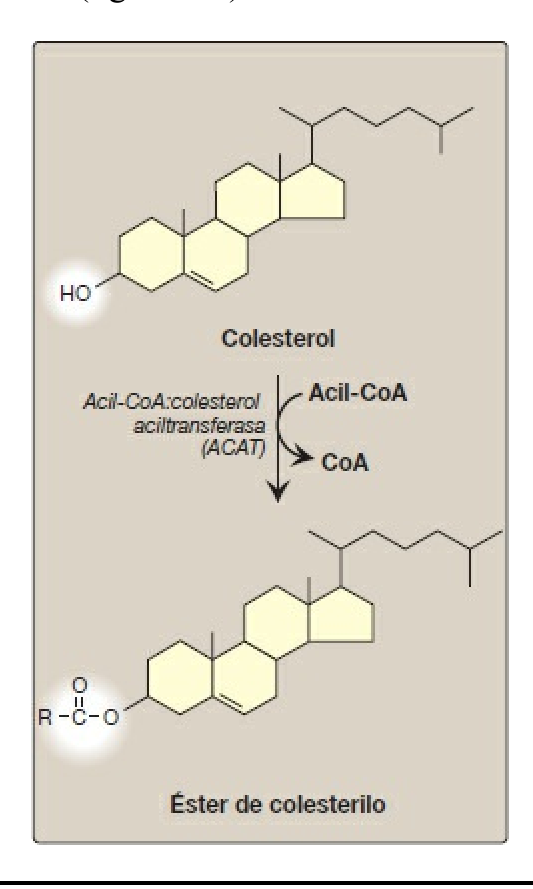


Figura 18-21 Síntesis de éster de colesterilo intracelular por *ACAT.* [Nota: la *lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT)* es la enzima extracelular que esterifica colesterol utilizando fosfatidilcolina (lecitina) como fuente de ácido graso.] CoA, coenzima A.

E. Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad

Las HDL constituyen una familia heterogénea de lipoproteínas con un metabolismo complejo que aún no se comprende del todo. Las partículas de HDL se forman en la sangre mediante la adición de lípido a la apo A-1, una apolipoproteína producida en el hígado y en el intestino y segregada a la sangre. [Nota: las HDL también se forman en el hígado y el intestino.] La apo A-1 representa aproximadamente el 70% de las apolipoproteínas de las HDL. Las HDL desempeñan numerosas funciones importantes, entre ellas las siguientes:

1. **Provisión de apolipoproteínas:** las partículas de HDL son una reserva circulante de apo C-II (la apolipoproteína que se transfiere a las VLDL y a los quilomicrones y que es un activador de la *LPL*) y de apo E (la apolipoproteína necesaria para la endocitosis mediada por receptores de las IDL y de los remanentes de quilomicrón).

2. **Absorción de colesterol no esterificado:** las HDL nacientes son partículas discoidales que contienen principalmente fosfolípidos (sobre todo fosfatidilcolina) y las apo A, C y E. Captan colesterol de tejidos no hepáticos (periféricos) y lo devuelven al hígado como ésteres de colesterilo (fig. 18-23). [Nota: las partículas de HDL son excelentes aceptores de colesterol no esterificado por su elevada concentración de fosfolípidos, que son importantes solubilizadores del colesterol.]

3. **Esterificación del colesterol:** una vez captado por las HDL, el colesterol es inmediatamente esterificado por acción de la enzima plasmática *lecitina:colesterol aciltransferasa* (*LCAT,* conocida también como *FCAT,* en la que «F» se refiere a fosfatidilcolina, la fuente de los ácidos grasos). Esta enzima se sintetiza y segrega en el hígado. La *LCAT* se une a la HDL naciente y es activada por la apo A-I. La *LCAT* transfiere el ácido graso del carbono 2 de la fosfatidilcolina al colesterol. El resultado es un éster de colesterilo hidrófobo, que es «secuestrado» en el núcleo de la HDL, y lisofosfatidilcolina, que se une a la albúmina. [Nota: la esterificación mantiene el gradiente de concentración de colesterol, lo que permite el flujo continuo de colesterol hacia HDL.] A medida que la HDL naciente discoide acumula ésteres de colesterilo, se convierte primero en una HDL3 esférica relativamente pobre en ésteres de colesterilo y, finalmente, en una partícula HDL2 rica en ésteres de colesterilo que transporta estos ésteres al hígado. La *PTEC* (v. pág. 231) desplaza algunos de los ésteres de colesterilo de la HDL a la VLDL a cambio de TAG, lo cual remedia la inhibición (por productos) de *LCAT.* Puesto que las VLDL son catabolizadas a LDL, los ésteres de colesterilo transferidos por la *PTEC* son captados en última instancia por el hígado (v. pág. 236).

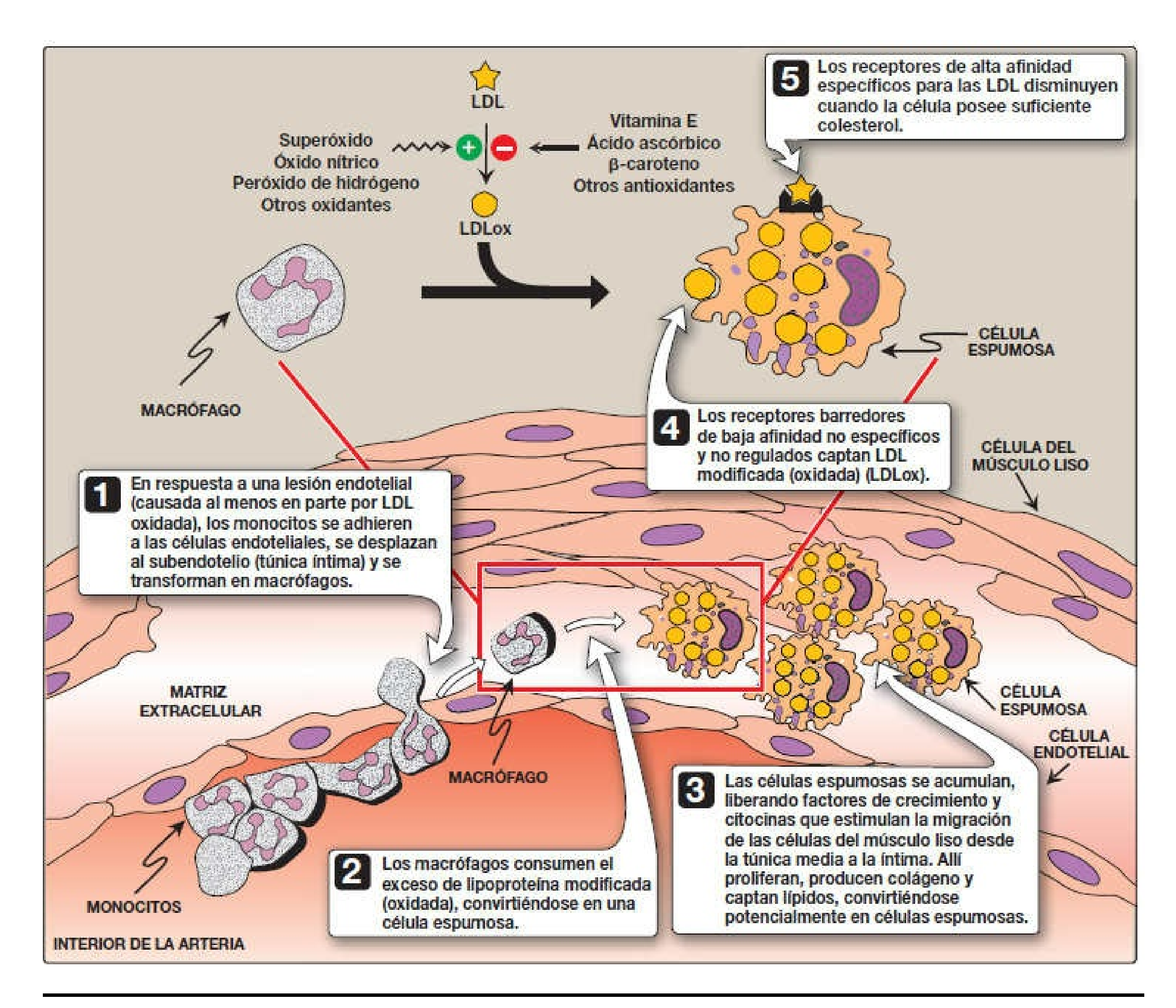


Figura 18-22 Papel de las lipoproteínas oxidadas en la formación de placas en la pared arterial. LDL, lipoproteínas de baja densidad.

4. **Transporte inverso del colesterol:** la transferencia selectiva de colesterol desde las células periféricas a las HDL, desde las HDL al hígado para la síntesis de ácidos biliares o su eliminación a través de la bilis, y a las células esteroidógenas para la síntesis de hormonas, es un componente clave de la homeostasis del colesterol. Este proceso de transporte inverso de colesterol es, en parte, la base de la relación inversa observada entre la concentración plasmática de HDL y la aterosclerosis, y la razón por la que a las HDL se las denomina transportadoras de colesterol «bueno». [Nota: el ejercicio y el estrógeno aumentan la concentración de las HDL.] El transporte inverso de colesterol consiste en el flujo de salida del colesterol desde las células periféricas a las HDL, la esterificación del colesterol por la *LCAT,* la unión de las HDL ricas en ésteres de colesterilo (HDL2) al hígado (y a las células esteroidógenas), la transferencia selectiva de los ésteres de colesterilo a estas células y la liberación de HDL carente de lípidos (HDL3). El flujo de salida del colesterol

desde las células periféricas está mediado, al menos en parte, por la proteína transportadora ABCA1. [Nota: la enfermedad de Tangier consiste en una carencia muy poco frecuente de la ABCA1 y se caracteriza por la ausencia prácticamente total de partículas HDL, que se debe a la degradación de la apo A-1 pobre en lípidos.] La captación de ésteres de colesterilo por el hígado está mediada por un receptor de la superficie celular, el RB-B1 (receptor barredor de clase B, tipo 1), que se une las HDL (v. receptores RB-A en la pág. 234). No se absorbe la partícula de HDL propiamente, sino que hay una absorción selectiva del éster de colesterilo de la partícula de HDL [Nota: la *lipasa hepática,* con su capacidad para degradar tanto TAG como fosfolípidos, también participa en la conversión de HDL2 en HDL3.]

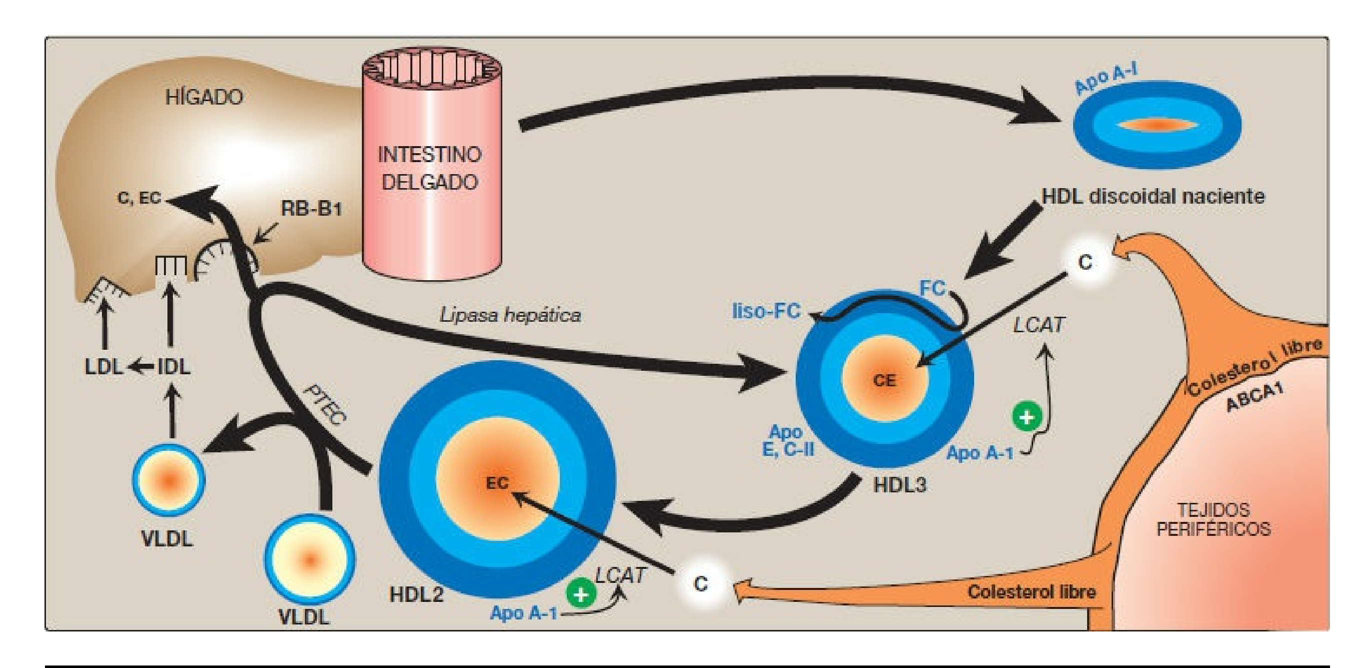


Figura 18-23 Metabolismo de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). ABCA1, proteína transportadora; Apo, apolipoproteína; C, colesterol; EC, ésteres de colesterilo; IDL, liproproteínas de densidad intermedia; *LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa;* LDL, lipoproteínas de baja densidad; *PTEC, proteína de transferencia de ésteres de colesterilo;* RB-B1, receptor barredor B1; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

La ABCA1 es una proteína con dominio de unión al ATP (ABC, *ATP-binding cassette*). Las proteínas ABC aprovechan la energía procedente de la hidrólisis del ATP para transportar materiales, entre ellos los lípidos, hacia el interior y el exterior de las células y entre compartimientos intracelulares. Además de la enfermedad de Tangier, los defectos en proteínas ABC específicas causan sitosterolemia, una adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, síndrome de insuficiencia respiratoria debido a una secreción reducida de surfactante y fibrosis quística.

F. Papel de la lipoproteína (a) en las cardiopatías

La lipoproteína (a), o Lp(a), es una partícula que, cuando está presente en grandes cantidades en el plasma, se asocia con un mayor riesgo de cardiopatías coronarias. La Lp(a) presenta una estructura casi idéntica a la de una partícula de LDL. La característica que la distingue es la presencia de una molécula apolipoproteica más, la apo(a), que está unida covalentemente a la apo B-100 por un solo sitio. Los niveles circulantes de Lp(a) están determinados principalmente por la genética. Sin embargo, también pueden influir de algún modo factores como la dieta, pues se ha demostrado que los ácidos grasos *trans* aumentan la Lp(a), mientras que los ácidos ω-3 la disminuyen. [Nota: la apo(a) es estructuralmente homóloga al plasminógeno, el precursor de una *proteasa* sanguínea cuya diana es la fibrina, el componente proteico principal de los coágulos sanguíneos (v. cap. 34 en línea). Se propone la hipótesis de que los niveles elevados de Lp(a) ralentizan la descomposición de los coágulos sanguíneos que provocan ataques cardíacos porque compiten con el plasminógeno por la unión a fibrina. Se desconoce la función fisiológica de la Lp(a). La niacina reduce la Lp(a), así como el colesterol LDL y los TAG, y eleva la HDL.]

VII. HORMONAS ESTEROIDEAS

El colesterol es el precursor de todas las clases de hormonas esteroideas: glucocorticoides (p. ej., el cortisol), mineralocorticoides (p. ej., la aldosterona) y hormonas sexuales (es decir, andrógenos, estrógenos y progestágenos), tal como se muestra en la figura 18-24. [Nota: los glucocorticoides y los mineralocorticoides se denominan colectivamente corticoesteroides.] Su síntesis y su secreción se producen en la corteza suprarrenal (cortisol, aldosterona y andrógenos), los ovarios y la placenta (estrógenos y progestágenos), y en los testículos (testosterona). Las hormonas esteroideas son transportadas por la sangre desde sus lugares de síntesis hasta sus órganos de acción. Por su hidrofobicidad deben formar un complejo con una proteína plasmática. La albúmina plasmática actúa de transportador inespecífico y lleva aldosterona. No obstante, las proteínas plasmáticas transportadoras específicas de esteroides se unen a las hormonas esteroideas con más fuerza que la albúmina (p. ej., la globulina de unión a los corticoesteroides, o transcortina, es la responsable de transportar el cortisol). Las deficiencias en etapas específicas de la biosíntesis de las hormonas esteroideas son la causa de numerosas enfermedades genéticas. En la figura 18-25 se describen algunos ejemplos de ellas.

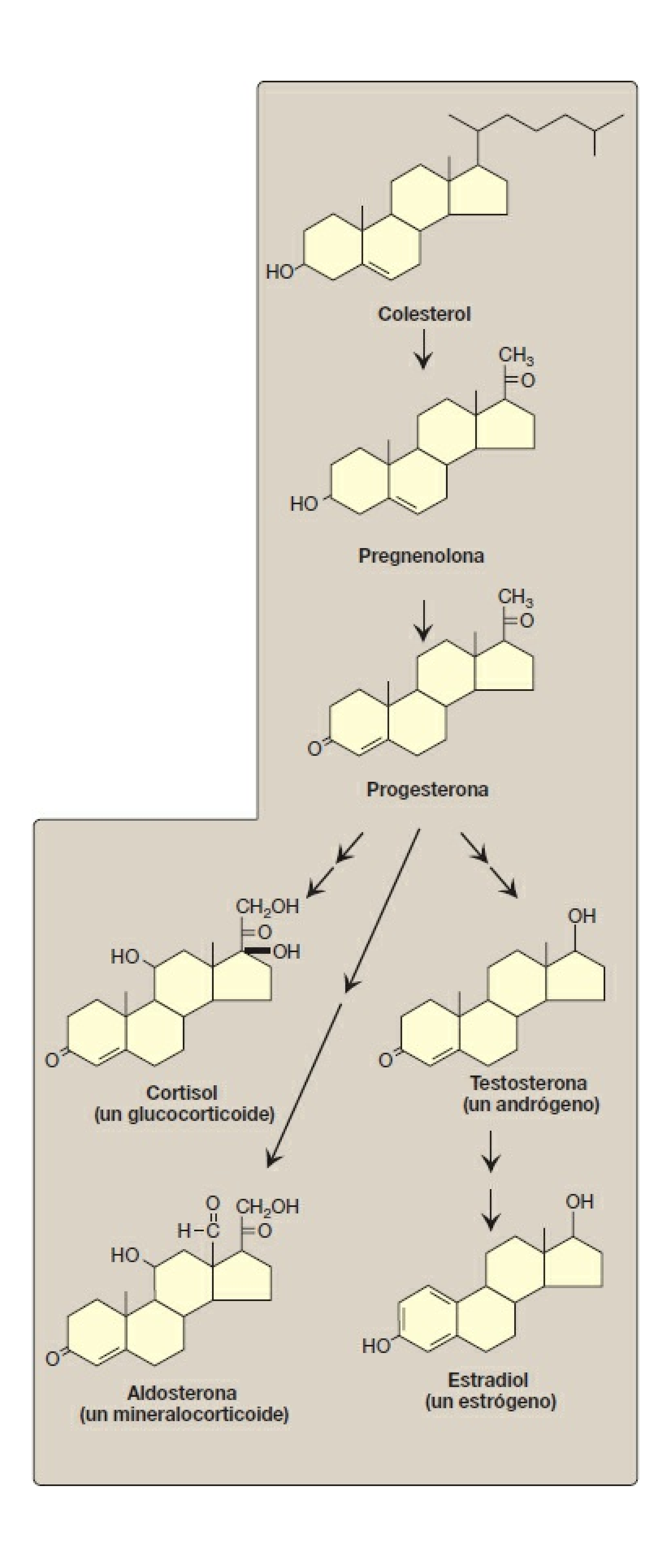

HO
Colesterol
CH_3
O
HO
Pregnenolona
CH_3
O
O
Progesterona
CH_2OH
O
HO
OH
O
Cortisol
(un glucocorticoide)
OH
O
Testosterona
(un andrógeno)
O
CH_2OH
H–C
O
HO
O
Aldosterona
(un mineralocorticoide)
OH
HO
Estradiol
(un estrógeno)

Figura 18-24 Hormonas esteroideas fundamentales.

A. Síntesis de hormonas esteroideas

La síntesis implica el acortamiento de la cadena hidrocarbonada del colesterol y la hidroxilación del núcleo esteroideo. La reacción inicial y limitante de la velocidad convierte el colesterol en la pregnenolona de 21 carbonos. Es catalizada por la *enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (desmolasa, P450$_{scc}$),* una *oxidasa* de *función mixta* del sistema del citocromo P450 (CYP) de la membrana mitocondrial interna (v. pág. 149). La reacción requiere NADPH y O_2. El sustrato colesterol puede ser recién sintetizado, captado de las lipoproteínas o liberado (por una *esterasa*) a partir de ésteres de colesterilo almacenados en el citosol de los tejidos esteroidógenos. El colesterol se desplaza a la membrana mitocondrial externa. Un punto de control importante es el movimiento siguiente desde la membrana mitocondrial externa a la interna. En este proceso interviene la proteína StAR (reguladora de la esteroidogénesis). La pregnenolona es el compuesto progenitor de todas las hormonas esteroideas (v. fig. 18-25). Se oxida y después se isomeriza para dar progesterona, que se modifica ulteriormente mediante reacciones de hidroxilación que transcurren en el RE y en las mitocondrias para proporcionar las demás hormonas esteroideas. Al igual que la *desmolasa,* las enzimas son principalmente proteínas del CYP. Un defecto en la actividad o la cantidad de una enzima de esta vía puede inducir una deficiencia en la síntesis de hormonas más allá de la etapa afectada y un exceso de las hormonas o metabolitos previos a esa etapa. Puesto que todos los miembros de la vía poseen una potente actividad biológica, se producen graves desequilibrios metabólicos cuando existen deficiencias enzimáticas (v. fig. 18-25). Estos trastornos se conocen colectivamente como hiperplasias suprarrenales congénitas. [Nota: la enfermedad de Addison, debida a la destrucción autoinmunitaria de la corteza suprarrenal, se caracteriza por insuficiencia corticosuprarrenal.]

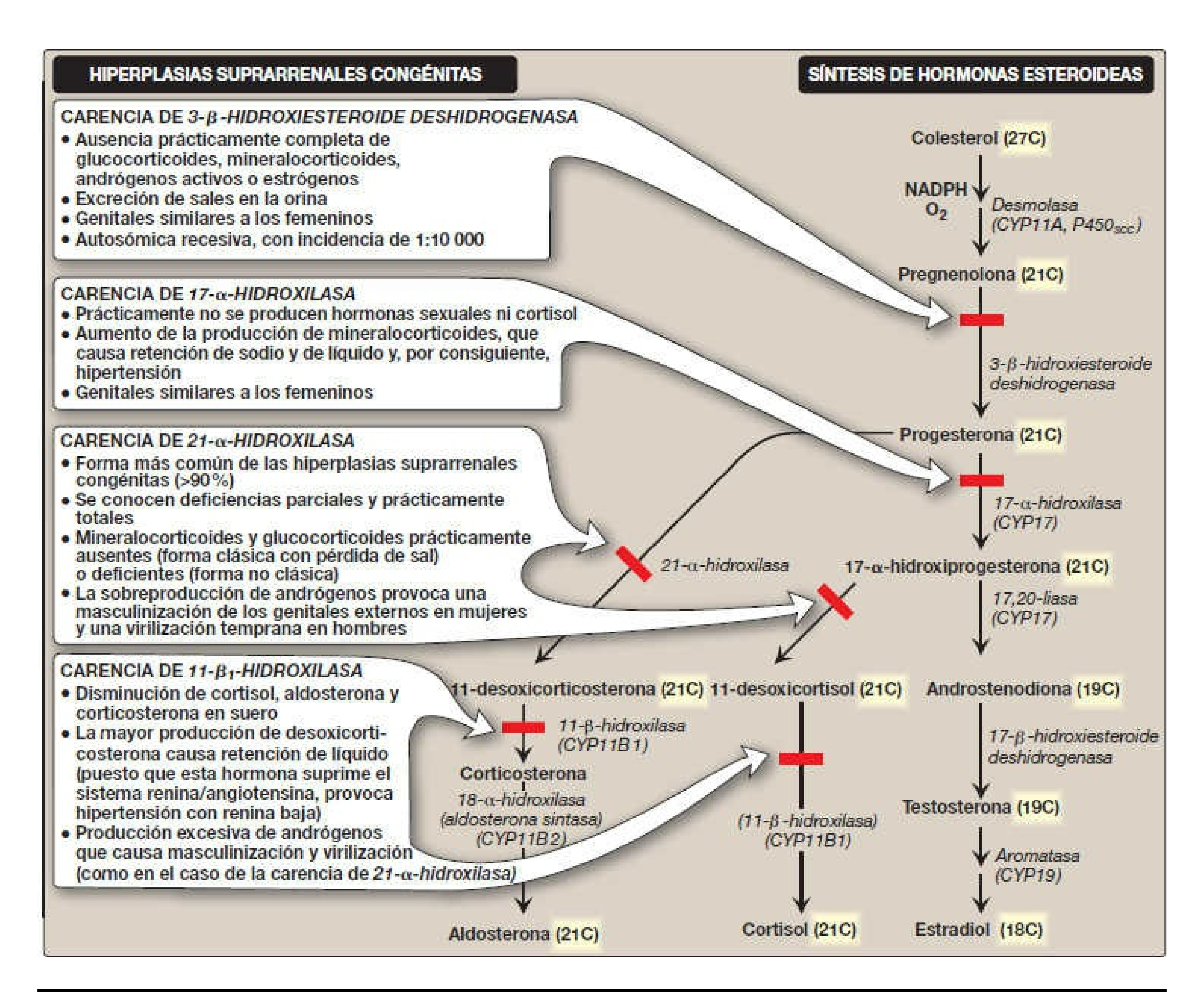


Figura 18-25 Síntesis de hormonas esteroideas y enfermedades asociadas. [Nota: la *3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa,* la *CYP17* y la *CYP11B2* son enzimas bifuncionales. La síntesis de testosterona y estrógenos a partir de colesterol tiene lugar principalmente fuera de la glándula suprarrenal.] CYP, citocromo P450; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

B. Secreción de las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal

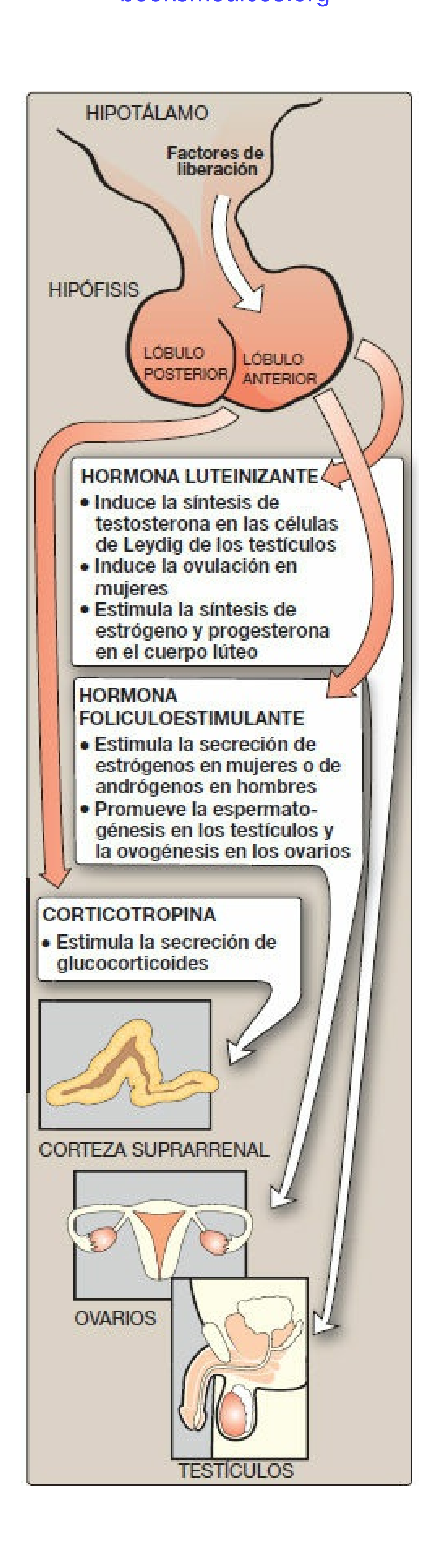
Las hormonas esteroideas son segregadas a demanda por sus tejidos de origen en respuesta a señales hormonales. Los corticoesteroides y los andrógenos se producen en diferentes regiones de la corteza suprarrenal y se segregan a la sangre en respuesta a diferentes señales.

1. **Cortisol:** su producción en la capa media (zona fasciculada) de la corteza suprarrenal está controlada por el hipotálamo, al que está conectada la glándula hipofisaria (fig. 18-26). En respuesta a un estrés intenso (p. ej., una infección), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producida por el hipotálamo, viaja a través de capilares hasta el lóbulo anterior de la hipófisis, donde induce la producción y la secreción de corticotropina (ACTH). El polipéptido ACTH, «hormona del estrés», estimula la corteza suprarrenal para la síntesis y secreción del

glucocorticoide cortisol. El cortisol permite al organismo responder al estrés a través de sus efectos sobre el metabolismo intermediario (p. ej. aumento de la gluconeogénesis) y las respuestas inflamatorias e inmunitaria. Cuando los niveles de cortisol aumentan, la liberación de CRH y ACTH se inhibe. [Nota: la ACTH se une a un receptor acoplado a proteína G de membrana, de lo que resulta la producción de AMP cíclico (AMPc) y la activación de *proteína cinasa A (PKA)* (v. pág. 94). La *PKA* fosforila y activa tanto la *esterasa* que convierte el éster de colesterilo a colesterol libre como la proteína StAR.]

2. **Aldosterona:** su producción en la capa externa (zona glomerulosa) de la corteza suprarrenal es inducida por una disminución del cociente Na^+/K^+ en plasma y por la hormona angiotensina II. La angiotensina II (un octapéptido) se genera a partir de la angiotensina I (un decapéptido) por acción de la *enzima convertidora de angiotensina (ECA),* una enzima presente predominantemente en los pulmones pero muy distribuida en todo el organismo. [Nota: la angiotensina I se produce en la sangre por disociación de un precursor inactivo, el angiotensinógeno, segregado por el hígado. La disociación la lleva a cabo la enzima *renina,* producida y segregada por el riñón.] La angiotensina II se une a receptores de la superficie celular. Sin embargo, al contrario que en el caso de la ACTH, sus efectos son mediados por la vía del fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (v. pág. 205) y no por el AMPc. La aldosterona ejerce su efecto principal sobre los túbulos renales, donde estimula la captación de sodio y agua y la excreción de potasio (fig. 18-27). [Nota: uno de los efectos de la aldosterona consiste en aumentar la presión arterial. Se usan inhibidores competitivos de la *ECA* para tratar la hipertensión dependiente de *renina*.]

3. **Andrógenos:** tanto la capa interna (zona reticular) como la central de la corteza suprarrenal producen andrógenos, principalmente deshidroepiandrosterona y androstenodiona. Los andrógenos suprarrenales mismos son poco activos, pero en los tejidos periféricos se convierten en testosterona, un andrógeno más potente, y estrógenos.



HIPOTÁLAMO
Factores de liberación
HIPÓFISIS
LÓBULO POSTERIOR
LÓBULO ANTERIOR
HORMONA LUTEINIZANTE
• Induce la síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos
• Induce la ovulación en mujeres
• Estimula la síntesis de estrógeno y progesterona en el cuerpo lúteo
HORMONA FOLICULOESTIMULANTE
• Estimula la secreción de estrógenos en mujeres o de andrógenos en hombres
• Promueve la espermatogénesis en los testículos y la ovogénesis en los ovarios
CORTICOTROPINA
• Estimula la secreción de glucocorticoides
CORTEZA SUPRARRENAL
OVARIOS
TESTÍCULOS

Figura 18-26 Estimulación de la síntesis y la secreción de las hormonas esteroideas por hormonas hipofisarias.

> Los estrógenos proceden de androstenodiona y testosterona a través de la acción de la *aromatasa (CYP19)*. Se utilizan inhibidores de la *aromatasa* en el tratamiento del cáncer de mama que responde a estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

C. Secreción gonadal de las hormonas esteroideas

Los testículos y los ovarios sintetizan hormonas necesarias para la diferenciación sexual y la reproducción. Un único factor de liberación hipotalámico, la hormona liberadora de gonadotropina, estimula la hipófisis anterior para la liberación de las glucoproteínas hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Al igual que la ACTH, la LH y la FSH se unen a receptores de superficie y provocan un aumento del AMPc. La LH estimula los testículos para producir testosterona y los ovarios para producir estrógenos y progesterona (v. fig. 18-27). La FSH regula el crecimiento de los folículos ováricos y estimula la espermatogénesis testicular.

D. Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas

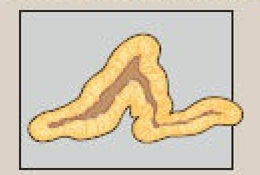
Cada hormona esteroidea entra en su célula efectora por difusión a través de la membrana plasmática y se une a un receptor citosólico o nuclear específico. Estos complejos receptor-ligando se acumulan en el núcleo, se dimerizan y se unen a secuencias de ADN reguladoras específicas (elementos de respuesta a hormonas, ERH) junto con proteínas coactivadoras, lo que provoca la activación del promotor y un aumento de la transcripción de los genes efectores (fig. 18-28). Se encuentra un ERH en el promotor o en un elemento potenciador (v. pág. 424) de genes que responden a una hormona esteroidea específica, asegurando de este modo la regulación coordinada de estos genes. Los complejos hormona-receptor también pueden inhibir la transcripción asociándose con correpresores. [Nota: la unión de una hormona a su receptor provoca un cambio conformacional en el receptor que pone al descubierto su dominio de unión al ADN, permitiendo que el complejo interactúe, a través de un motivo en dedos de cinc, con la secuencia apropiada del ADN. Los receptores de hormonas esteroideas, junto con los de la hormona tiroidea, los del ácido retinoico (v. pág. 382) y los del 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D, v. pág. 386) son miembros de una «superfamilia» de reguladores génicos estructuralmente relacionados que funcionan de manera similar.]

E. Metabolismo posterior de las hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas generalmente se convierten en el hígado en productos de excreción metabólicos inactivos. Las reacciones consisten en la reducción de enlaces insaturados y la introducción de otros grupos hidroxilo. Las estructuras resultantes se vuelven más solubles por conjugación con ácido glucurónico o sulfato (procedente del

3’-fosfoadenosil-5’-fosfosulfato, v. pág. 162). Entre un 20 % y un 30 % de estos metabolitos se segregan a la bilis y después se excretan con la heces, mientras que el resto se libera a la sangre y se elimina del plasma por filtración en el riñón, desde donde pasa a la orina. Estos metabolitos conjugados son bastante hidrosolubles y no necesitan transportadores proteicos.

CORTEZA SUPRARRENAL

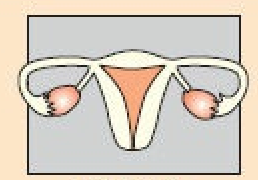


ALDOSTERONA

- Estimula la reabsorción renal de Na^+ y la excreción de K^+

CORTISOL

- Aumenta la gluconeogénesis
- Acción antiinflamatoria
- Descomposición de proteínas en el músculo



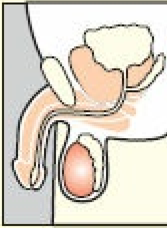
OVARIOS

ESTRÓGENOS

- Controlan el ciclo menstrual
- Promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas

PROGESTERONA

- Fase secretora del útero y de las glándulas mamarias
- Implantación y maduración del óvulo fertilizado



TESTÍCULOS

TESTOSTERONA

- Estimula la espermatogénesis
- Promueve el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas
- Promueve el anabolismo
- Masculinización del feto

Figura 18-27 Acción de las hormonas esteroideas.

VIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El colesterol es un compuesto **hidrófobo** con un único grupo hidroxilo localizado en el carbono 3 del anillo A y al que puede estar unido un ácido graso, lo que da lugar a un **éster de colesterilo** aún más hidrófobo. El colesterol se sintetiza prácticamente en todos los tejidos humanos, aunque principalmente en el **hígado,** el **intestino,** la **corteza suprarrenal** y los **tejidos reproductores** (fig. 18-29). Todos los átomos de carbono del colesterol provienen de la **acetil-coenzima A (acetil-CoA),** y el **dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina** proporciona los equivalentes reductores. La vía es impulsada por la hidrólisis del enlace tioéster de alta energía presente en la acetil-CoA y del enlace del fosfato terminal del trifosfato de adenosina. El colesterol se sintetiza en el **citoplasma.** La **etapa regulada y limitante de la velocidad** en la síntesis del colesterol es catalizada por una proteína de la membrana del retículo endoplásmico liso, la ***hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa,*** que produce **mevalonato** a partir de HMG-CoA. La enzima es regulada por numerosos mecanismos: *1)* la **expresión del gen de la *reductasa*** se activa cuando los niveles de colesterol son bajos, por medio del factor de transcripción **PUERE-2 (proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroles)** unido a un **ERE** (elemento regulador de esterol), lo que produce un aumento de la enzima y, por tanto, de la síntesis de colesterol; *2)* la **degradación** de la *reductasa* es acelerada cuando la concentración de colesterol es alta; *3)* la actividad de la *reductasa* está controlada por ***proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK,*** que fosforila e **inactiva** la *reductasa*) y una ***proteinfosfatasa* activada por insulina** (que la desfosforila y la **activa**) y *4)* la expresión del gen de la *reductasa* es regulada al alza por insulina, y a la baja por glucagón. Las **estatinas** son **inhibidores competitivos** de la *HMG-CoA reductasa.* Estos fármacos se utilizan para reducir el colesterol plasmático en pacientes con **hipercolesterolemia.** Los seres humanos no son capaces de degradar la estructura en anillo del colesterol.

El colesterol puede eliminarse del organismo ya sea mediante su **conversión en sales biliares** o bien por **secreción a la bilis.** Las **sales biliares** y la **fosfatidilcolina** son, cuantitativamente, los componentes orgánicos más importantes de la bilis. El paso limitante en la síntesis de ácidos biliares es catalizado por la ***colesterol-7-α-hidroxilasa,*** que es **inhibido** por los ***ácidos biliares.*** Antes de abandonar el hígado, los ácidos biliares se conjugan con una molécula de **glicina** o de **taurina,** dando lugar a las **sales biliares conjugadas: ácido glicocólico** o **taurocólico** y **ácido glicoquenodesoxicólico** o **tauroquenodesoxicólico.** Las sales biliares (desprotonadas) son más anfipáticas que los ácidos biliares (protonados) y, por lo tanto, son emulsionantes más eficaces

que las grasas de la dieta. En el intestino, las bacterias pueden eliminar la glicina y la taurina, así como un grupo hidroxilo del núcleo esteroideo, generando las **sales biliares secundarias,** los **ácidos desoxicólico** y **litocólico.** Un cotransportador de sodio y sales biliares reabsorbe de modo eficiente en el íleo intestinal más de 95 % de las sales biliares, regresan al torrente circulatorio y transportadas por la albúmina vuelven al hígado donde son absorbidas por la forma hepática del cotransportador y reutilizadas **(circulación enterohepática, que los secuestradores de ácidos biliares reducen).** Si entra más colesterol en la bilis de lo que pueden solubilizar las sales biliares y la fosfatidilcolina disponibles, puede aparecer una **colelitiasis (cálculos biliares de colesterol).**

Las lipoproteínas plasmáticas son los **quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL)** y **las lipoproteínas de alta densidad (HDL).** Su función es la de mantener los lípidos (principalmente **triacilgliceroles [TAG]** y **ésteres de colesterilo**) solubles cuando los transportan de un tejido a otro. Las lipoproteínas se componen de un **lípido neutro** (que contiene **TAG, ésteres de colesterilo** o ambos) central rodeado de una capa de **apolipoproteínas** anfipáticas, **fosfolípidos** y **colesterol no esterificado.** Los **quilomicrones** se ensamblan en las **células de la mucosa intestinal** a partir de los **lípidos de los alimentos** (principalmente **TAG**). Cada partícula de quilomicrón naciente consta de una molécula de **apolipoproteína (apo) B-48.** Se liberan desde las células al sistema linfático y viajan a la sangre, donde reciben **apo C-II** y **apo E** de las **HDL.** La apo C-II activa la *lipoproteína lipasa (LPL)* endotelial, que degrada los TAG del quilomicrón en ácidos grasos y glicerol. Los **ácidos grasos** liberados se **almacenan** (en el **tejido adiposo**) o se utilizan para la obtención de **energía** (en el **músculo**). El **glicerol** se metaboliza en el **hígado.** Los pacientes con una **carencia** de ***LPL*** o de **apo C-II** muestran una intensa acumulación de quilomicrones en el plasma (**hiperlipoproteinemia de tipo I** o **deficiencia familiar de *LPL***) incluso en ayunas. Una vez eliminada la mayor parte del TAG, la apo C-II vuelve a la HDL y el **remanente de quilomicrones,** que lleva la mayoría del **colesterol dietético,** se une a un **receptor hepático** que reconoce la **apo E.** La partícula experimenta **endocitosis** y su contenido es degradado por **enzimas lisosómicas.** La captación deficiente de estos remanentes causa hiperlipoproteinemia de tipo III. Las **VLDL nacientes** se producen en el **hígado** y se componen predominantemente de **TAG.** Contienen una única molécula de **apo B-100.** Igual que los quilomicrones nacientes, las VLDL reciben **apo C-II** y **apo E** de las **HDL** plasmáticas. La **función** de las VLDL es la de **transportar TAG** desde el **hígado** hasta los **tejidos periféricos,** en los que la ***LPL*** degrada el lípido. Además, la partícula de VLDL recibe **ésteres de colesterilo** de la **HDL a cambio de TAG.** Este proceso lo realiza la ***proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC).*** Finalmente, las VLDL se **convierten** en el **plasma** en **LDL,** una partícula mucho más pequeña y densa. La apo C-II y la apo E vuelven a la HDL, pero la LDL retiene la **apo B-100,** que es

reconocida por **receptores** de los **tejidos periféricos** y en el **hígado.** La LDL sufre una **endocitosis mediada por receptores** y su contenido se degrada en los **lisosomas.** Una **deficiencia en los receptores de LDL funcionales** causa **hiperlipoproteinemia de tipo II (hipercolesterolemia familiar).** El colesterol sometido a endocitosis disminuye la síntesis de ***HMG-CoA reductasa*** (y de los **receptores de LDL)** impidiendo la unión de la PUERE-2 al ERE. Una parte de él también puede ser esterificada por la ***acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)*** y almacenada. Las **HDL** se generan por **lipidación de la apo A-1** sintetizada en el **hígado** y el **intestino.** Poseen numerosas funciones, entre ellas: *1)* constituyen una **reserva circulante de apo C-II** y **apo E** para los quilomicrones y las VLDL; *2)* eliminan el **colesterol no esterificado** de tejidos periféricos vía ABCA1 y lo **esterifican** usando ***lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT),*** una enzima plasmática sintetizada en el hígado que es activada por la **apo A-1,** y *3)* transportan estos ésteres de colesterilo al hígado **(transporte inverso de colesterol)** para su captación vía SR-B1.

El **colesterol** es el precursor de todas las clases de hormonas esteroideas, que incluyen **glucocorticoides, mineralocorticoides** y **hormonas sexuales** (**andrógenos, estrógenos** y **progestágenos**). La **síntesis,** que utiliza principalmente **citocromo P450** ***oxidasas de función mixta,*** se realiza en la **corteza suprarrenal** (**cortisol, aldosterona** y **andrógenos**), los **ovarios** y la **placenta** (**estrógenos** y **progestágenos**) y los **testículos (testosterona).** El paso inicial y limitante es la conversión de colesterol a **pregnenolona** por la enzima de escisión de la cadena lateral $\boldsymbol{P450_{scc}}$. Las deficiencias en su síntesis causan **hiperplasia suprarrenal congénita.** Cada hormona esteroidea entra en su célula diana por difusión a través de la membrana plasmática y se une a un **receptor citosólico** o **nuclear** específico. Estos **complejos receptor-ligando** se acumulan en el núcleo, se dimerizan y se **unen** a secuencias de ADN reguladoras específicas **(elementos de respuesta a hormonas)** junto con proteínas coactivadoras, **activando** de este modo el **promotor** y **aumentando** la **transcripción** de los genes efectores. Cuando se asocian con correpresores, **disminuye la transcripción.**

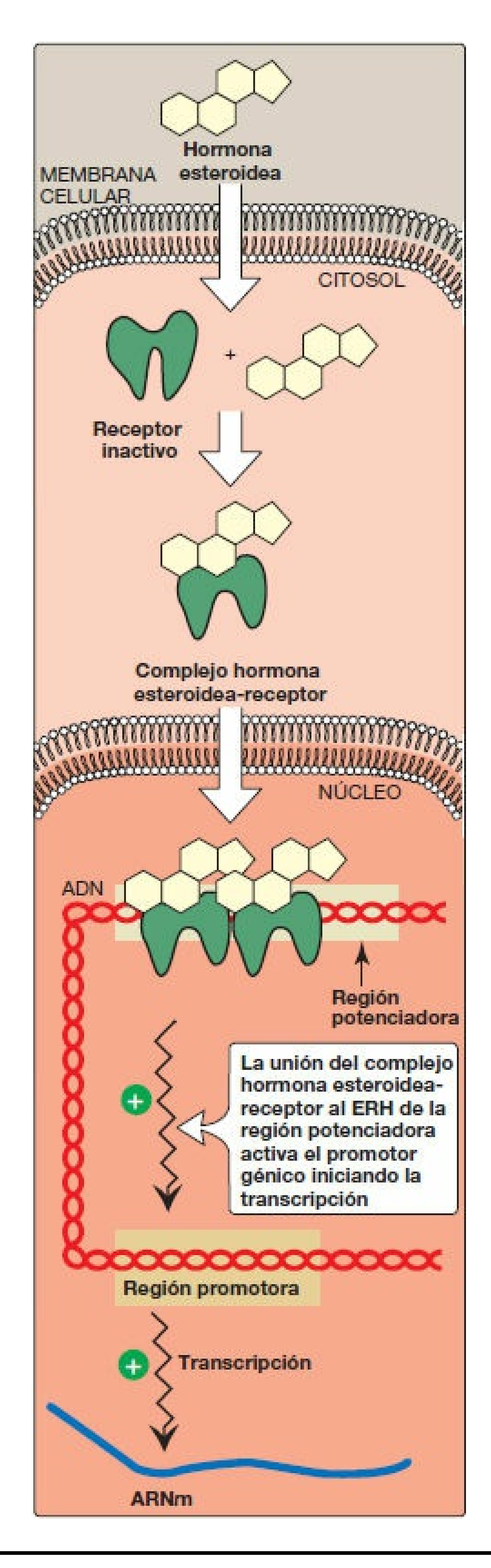


Figura 18-28 Activación de la transcripción por interacción del complejo hormona esteroidea-receptor con el elemento de respuesta a hormonas (ERH). El receptor contiene dominios que se unen a la hormona, ADN y proteínas que relajan el ADN. ARNm, ARN mensajero.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

18.1 Los ratones fueron modificados genéticamente para que contuvieran hidroximetilglutaril coenzima A reductasa en la que la serina 871, un sitio de fosforilación, fue sustituida por alanina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relacionadas con la forma modificada de la enzima es más probable que sea correcta?

A. La enzima no es sensible a la disminución de trifosfato de adenosina.

B. La enzima no es sensible a las estatinas.

C. La enzima no es sensible al sistema proteína de unión al elemento que responde a los esteroles.

D. La enzima no puede ser degradada por el sistema ubiquitina-proteasoma.

Respuesta correcta = A. La reductasa es regulada por fosforilación y desfosforilación covalentes. La disminución de trifosfato de adenosina produce un aumento del monofosfato de adenosina (AMP), que activa la AMP cinasa (AMPK), lo que fosforila e inactiva la enzima. En ausencia de serina, un sitio frecuente de fosforilación, la AMPK no puede fosforilar la enzima. Ésta también es regulada fisiológicamente a través de alteraciones en la transcripción y la degradación y, farmacológicamente, por las estatinas (inhibidores competitivos), pero ninguna de ellas depende de la fosforilación de serina.

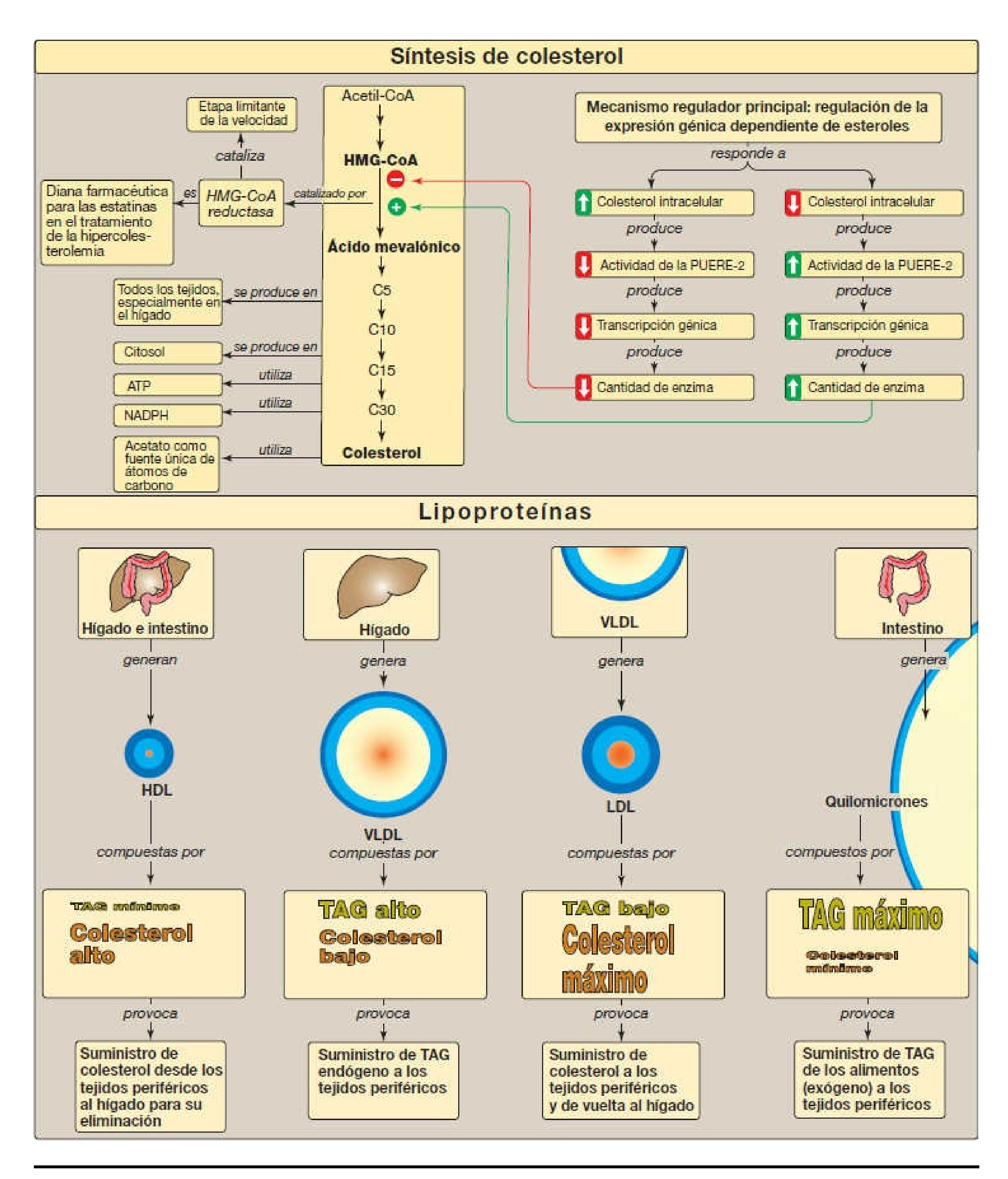


Figura 18-29 Mapa conceptual sobre el colesterol y las lipoproteínas. HDL, lipoproteínas de alta densidad; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-CoA; LDL, lipoproteínas de baja densidad; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; PUERE, proteína de unión al elemento regulador de esteroles; TAG, triacilglicerol; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

18.2 Calcular la cantidad de colesterol de las proteínas de baja densidad en un individuo cuyos resultados del lipidograma en ayunas fueron: colesterol total = 300 mg/dl,

colesterol de las lipoproteínas de alta densidad = 25 mg/dl; triglicéridos = 150 mg/dl.

A. 55 mg/dl.

B. 95 mg/dl.

C. 125 mg/dl.

D. 245 mg/dl.

Preguntas 18.3 y 18.4

Una chica joven con antecedentes de dolor abdominal intenso ingresó en el hospital local a las 5:00 h con malestar importante. Se le extrajo sangre, y ésta tenía un aspecto lechoso, con un nivel de triacilgliceroles superior a 2 000 mg/dl (normal = 4-150 mg/dl). La paciente fue sometida a una dieta estrictamente limitada en grasas pero complementada con triglicéridos de cadena media.

Respuesta correcta = D. El colesterol total en sangre en un individuo en ayunas es igual a la suma del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad más el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad más el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este último valor se calcula dividiendo el valor de los triacilgliceroles por 5 porque el colesterol da cuenta de aproximadamente una quinta parte del volumen de VLDL en ayunas.

18.3 ¿Cuál de las siguientes partículas lipoproteicas es más probable que sea responsable del aspecto plasmático de la paciente?

A. Quilomicrones.

B. Lipoproteínas de alta densidad.

C. Lipoproteínas de densidad intermedia.

D. Lipoproteínas de baja densidad.

E. Lipoproteínas de muy baja densidad.

Respuesta correcta = A. El aspecto lechoso de su sangre se debía a los quilomicrones ricos en triacilgliceroles. Puesto que a las 5:00 de la madrugada habrían transcurrido probablemente varias horas desde la cena, la paciente debía tener dificultades para degradar estas partículas lipoproteicas. Las lipoproteínas de intermedia, baja y alta densidad contienen principalmente ésteres de colesterilo y, si estuviera elevada una o más de estas partículas, se observaría una hipercolesterolemia. Las lipoproteínas de muy baja densidad no provocan el «aspecto lechoso» descrito en el plasma.

18.4 ¿De cuál de las siguientes proteínas es más probable que la paciente presente carencia?

A. Apo A-I.
B. Apo B-48.
C. Apo C-II.
D. Proteína de transferencia de ésteres de colesterilo.
E. Proteína microsómica de transferencia de triglicéridos.

Respuesta correcta = C. El triacilglicerol (TAG) de los quilomicrones es degradado por la lipoproteína lipasa endotelial, que requiere la coenzima apo C-II. La carencia de la enzima o la coenzima disminuye la capacidad para degradar el resto de quilomicrones, que son eliminados por el hígado. La Apo A-I es la coenzima de la lecitina:colesterol aciltransferasa; la apo B-48 es el ligando del receptor hepático que se une al resto de quilomicrones; la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo cataliza el intercambio éster de colesterilo-TAG entre las proteínas de alta densidad y las de muy baja densidad (VLDL); y la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos interviene en la formación, pero no en la degradación, de los quilomicrones (y de las VLDL).

18.5 Complete el siguiente cuadro para un individuo con deficiencia de 21-α-hidroxilasa clásica respecto a un individuo sano.

Parámetro	Aumentado	Disminuido
Aldosterona		
Cortisol		
Androstenodiona		
Corticotropina		
Glucemia		
Presión arterial		

¿Cómo podrían cambiar los resultados si el individuo tuviera deficiencia de 17-α-hidroxilasa y no de 21-α-hidroxilasa?

La carencia de 21-α-hidroxilasa provoca ausencia virtual de mineralocorticoides (aldosterona) y glucocorticoides (cortisol). Dado que la aldosterona eleva la presión arterial, y el cortisol la glucemia, su carencia ocasiona hipotensión e hipoglucemia, respectivamente. El cortisol suele inhibir por retroalimentación la liberación hipofisaria de corticotropina (ACTH), de modo que su ausencia causa aumento de la ACTH. La pérdida de 21-α-hidroxilasa impulsa la progesterona y la pregnenolona hacia la síntesis de andrógenos, lo cual hace aumentar la concentración de androstenodiona.

En caso de carencia de 17-α-hidroxilasa, la síntesis de hormonas sexuales se inhibiría. La producción de mineralocorticoides aumentaría, y ocasionaría hipertensión.

booksmedicos.org

SECCIÓN IV:

Metabolismo del nitrógeno

Aminoácidos: eliminación del nitrógeno 19

I. VISIÓN GENERAL

Al contrario que las grasas y los hidratos de carbono, los aminoácidos no se almacenan en el organismo, es decir, no existe ninguna proteína cuya única función sea la de mantener un aporte de aminoácidos para un futuro uso. Por lo tanto, los aminoácidos deben obtenerse de la dieta, sintetizarse *de novo* o producirse a partir de la degradación normal de proteínas. Cualquier aminoácido cuya concentración exceda de las necesidades biosintéticas de la célula se degrada rápidamente. La primera fase del catabolismo consiste en la eliminación de los grupos α-amino (habitualmente por transaminación y desaminación oxidativa consecutiva) para producir amoníaco y el α-cetoácido correspondiente, el «esqueleto de carbono» de los aminoácidos. Una parte del amoníaco libre se excreta con la orina, pero la mayor parte se usa en la síntesis de urea (fig. 19-1) que, cuantitativamente, es la vía más importante para la eliminación de nitrógeno del organismo. En la segunda fase del catabolismo de aminoácidos, descrita en el capítulo 20, los esqueletos de carbono de los α-cetoácidos se convierten en productos intermedios comunes de las vías metabólicas que producen energía. Estos compuestos pueden metabolizarse a CO_2 y agua, glucosa, ácidos grasos o cuerpos cetónicos por medio de las vías metabólicas centrales descritas en los capítulos 8 a 13, y 16.

II. METABOLISMO GLOBAL DEL NITRÓGENO

El catabolismo de aminoácidos forma parte de un proceso metabólico más extenso, el de las moléculas que contienen nitrógeno. El nitrógeno entra en el organismo en forma de diversos compuestos presentes en los alimentos, de los cuales los más importantes son los aminoácidos contenidos en las proteínas de la dieta. El nitrógeno abandona el organismo en forma de urea, amoníaco y otros productos derivados del metabolismo de aminoácidos. La función de las proteínas corporales en estas transformaciones implica dos conceptos importantes: el conjunto de aminoácidos y el recambio de proteínas.

A. Conjunto de aminoácidos

Hay aminoácidos libres por todo el organismo, por ejemplo, en las células, en la sangre y en los líquidos extracelulares. Para el propósito de esta exposición, deben contemplarse estos aminoácidos como si pertenecieran a una sola entidad, denominada conjunto de aminoácidos. Este conjunto es abastecido por tres fuentes: *1)* los aminoácidos procedentes de la degradación de proteínas endógenas (corporales), muchas de las cuales se reutilizan; *2)* los aminoácidos procedentes de las proteínas exógenas (alimentarias), y *3)* los aminoácidos no esenciales sintetizados a partir de

productos intermedios simples del metabolismo (fig. 19-2). A la inversa, el conjunto de aminoácidos se agota a través de tres vías: *1)* la síntesis de proteínas corporales, *2)* el consumo de aminoácidos como precursores de moléculas nitrogenadas pequeñas esenciales y *3)* la conversión de aminoácidos en glucosa, glucógeno, ácidos grasos, cuerpos cetónicos u oxidación a CO_2 +H_2O (v. fig. 19-2). Aunque el conjunto de aminoácidos es pequeño (comprende alrededor de 90-100 g de aminoácidos) en comparación con la cantidad de proteína presente en el organismo (aproximadamente 12 kg en un varón que pesa 70 kg), conceptualmente se sitúa en el centro del metabolismo de nitrógeno de todo el organismo.

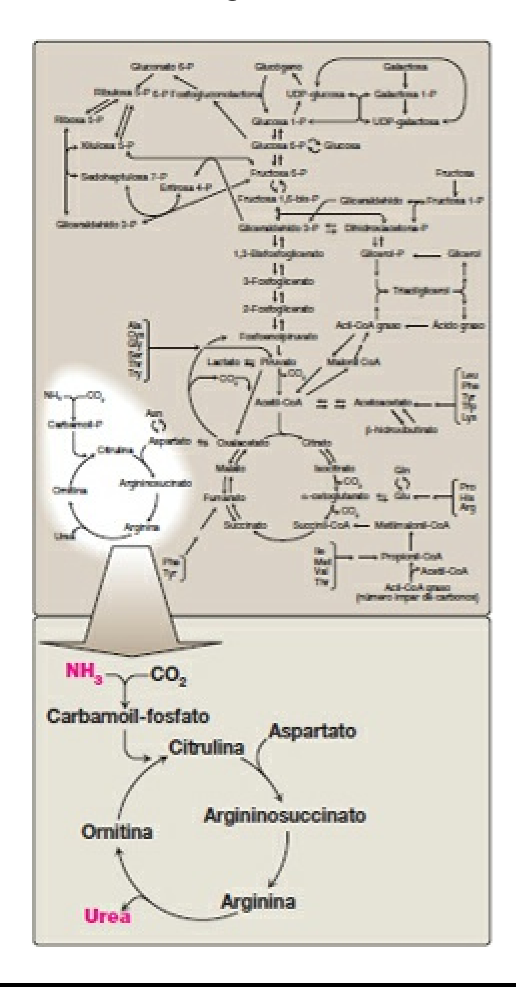


Figura 19-1 Ciclo de la urea como parte de las vías esenciales del metabolismo energético. (V. fig. 8-2, pág. 92, para una visión más detallada del metabolismo intermediario.)

> En personas sanas bien alimentadas, la entrada de aminoácidos está equilibrada, de forma global, con la salida, es decir, la cantidad de aminoácidos contenidos en el conjunto es constante. Se dice que el conjunto de aminoácidos se encuentra en estado estacionario, y que el individuo está en equilibrio nitrogenado.

B. Recambio de proteínas

La mayoría de las proteínas del organismo se están sintetizando y degradando continuamente, lo que permite eliminar proteínas anómalas o innecesarias. Para muchas proteínas, la regulación de su síntesis determina su concentración en la célula y la degradación de proteínas desempeña un papel minoritario. Para otras proteínas, la velocidad de síntesis es constitutiva (es decir, fundamentalmente constante) y los niveles celulares de la proteína están controlados por una degradación selectiva.

1. **Velocidad de recambio:** en adultos sanos, la cantidad total de proteínas en el organismo permanece constante, porque la velocidad de síntesis de las proteínas es justo la suficiente como para reemplazar la proteína que se degrada. Este proceso, denominado recambio de proteínas, produce cada día la hidrólisis y resíntesis de 300-400 g de proteína corporal. La velocidad de recambio de las proteínas varía ampliamente para cada proteína. Las proteínas de vida corta, con semividas de minutos u horas (p. ej., muchas proteínas reguladoras y proteínas mal plegadas), se degradan rápidamente. Las proteínas de vida larga, con semividas de días o semanas, constituyen la mayoría de las proteínas en la célula. Las proteínas estructurales, como el colágeno, son metabólicamente estables y presentan semividas de semanas o años.
2. **Degradación de proteínas:** existen dos sistemas enzimáticos principales responsables de la degradación de las proteínas: el sistema de ubiquitina-proteasoma dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) del citosol, y el sistema de enzimas degradadoras no dependientes de ATP de los lisosomas. Los proteasomas degradan de manera selectiva la proteínas dañadas o de vida corta. Los lisosomas utilizan *hidrolasas ácidas* (v. pág. 162) para degradar de manera no selectiva proteínas intracelulares («autofagia») y extracelulares («heterofagia»), tales como proteínas plasmáticas, que son absorbidas por la célula por medio de endocitosis.

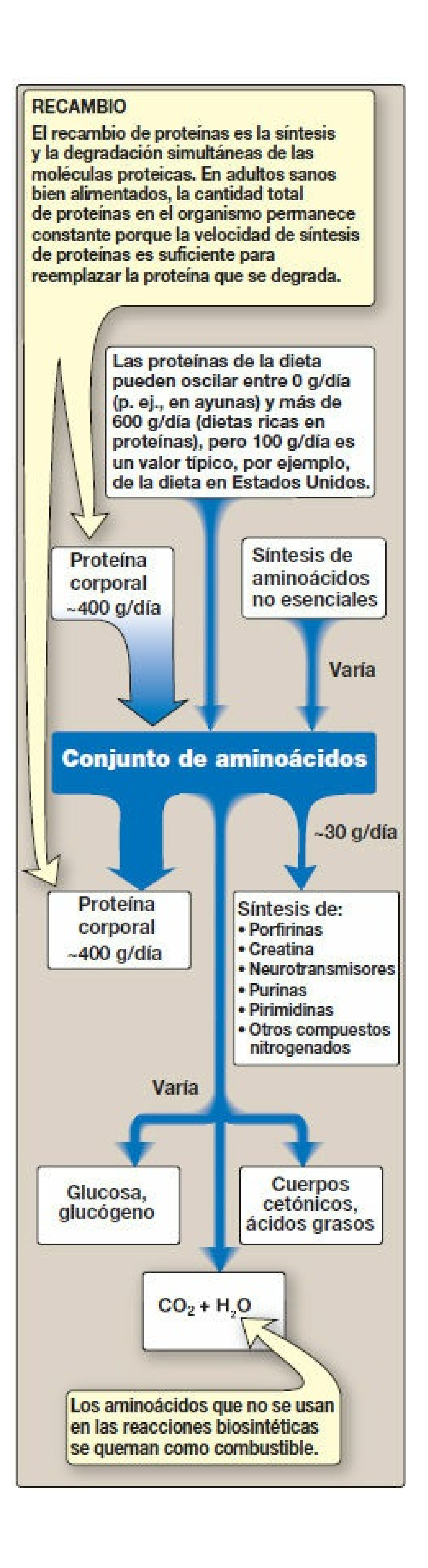

RECAMBIO
El recambio de proteínas es la síntesis y la degradación simultáneas de las moléculas proteicas. En adultos sanos bien alimentados, la cantidad total de proteínas en el organismo permanece constante porque la velocidad de síntesis de proteínas es suficiente para reemplazar la proteína que se degrada.
Las proteínas de la dieta pueden oscilar entre 0 g/día (p. ej., en ayunas) y más de 600 g/día (dietas ricas en proteínas), pero 100 g/día es un valor típico, por ejemplo, de la dieta en Estados Unidos.
Proteína corporal ~400 g/día
Síntesis de aminoácidos no esenciales
Varía
Conjunto de aminoácidos
~30 g/día
Proteína corporal ~400 g/día
Síntesis de:
• Porfirinas
• Creatina
• Neurotransmisores
• Purinas
• Pirimidinas
• Otros compuestos nitrogenados
Varía
Glucosa, glucógeno
Cuerpos cetónicos, ácidos grasos
$CO_2 + H_2O$
Los aminoácidos que no se usan en las reacciones biosintéticas se queman como combustible.

Figura 19-2 Fuentes y destinos de los aminoácidos.

a. Vía proteolítica de ubiquitina-proteasoma: las proteínas seleccionadas para la degradación por parte del sistema ubiquitina-proteasoma del citosol son modificadas en primer lugar por la unión covalente de la ubiquitina (Ub), una proteína pequeña y globular no enzimática mayormente conservada en las especies eucariotas. La ubiquitinación del sustrato diana se efectúa a través de la unión del isopéptido del carboxilo α de la glicina C-terminal de la Ub al grupo ε-amino de lisina de la proteína sustrato mediante un proceso en tres etapas catalizado por enzimas, un proceso que depende de ATP. [Nota: la enzima 1 (E1, o enzima activante) activa la Ub, que a continuación es transferida a la E2 (enzima conjugante). La E3 (una *ligasa*) identifica la proteína que va a degradarse e interactúa con E2-Ub.] La adición posterior de cuatro o más moléculas de Ub a la proteína diana genera una cadena de poliubiquitina. Las proteínas marcadas con Ub son reconocidas por un gran complejo macromolecular proteolítico en forma de barril, denominado proteasoma (fig. 19-3). El proteasoma despliega desubiquitina y corta la proteína que se quiere degradar en fragmentos que a continuación se degradan mediante *proteasas* citosólicas hasta llegar a aminoácidos, los cuales pasan a formar parte de la reserva de aminoácidos del organismo. La Ub se recicla. Cabe destacar que la degradación selectiva de las proteínas mediante el complejo ubiquitina-proteasoma (a diferencia de la simple hidrólisis por enzimas preoteolíticas) requiere energía en la forma de ATP.

b. Señales químicas para la degradación de proteínas: puesto que las proteínas tienen diferentes semividas, está claro que su degradación no puede ser aleatoria, antes bien, se ve influida por ciertos aspectos estructurales de la proteína. Por ejemplo, se degradan con preferencia las proteínas que han sido alteradas químicamente por oxidación o marcadas con ubiquitina. La semivida de una proteína también depende del residuo aminoterminal. Por ejemplo, las proteínas que tienen serina como aminoácido N-terminal son de vida larga, con una semivida de más de 20 h, mientras que aquellas con aspartato en el extremo N tienen una semivida de tan sólo 3 min. Además, las proteínas ricas en secuencias que contienen prolina, glutamato, serina y treonina (denominadas secuencias PEST en función del código de una sola letra para estos aminoácidos) se degradan rápidamente y, por lo tanto, tienen semividas cortas.

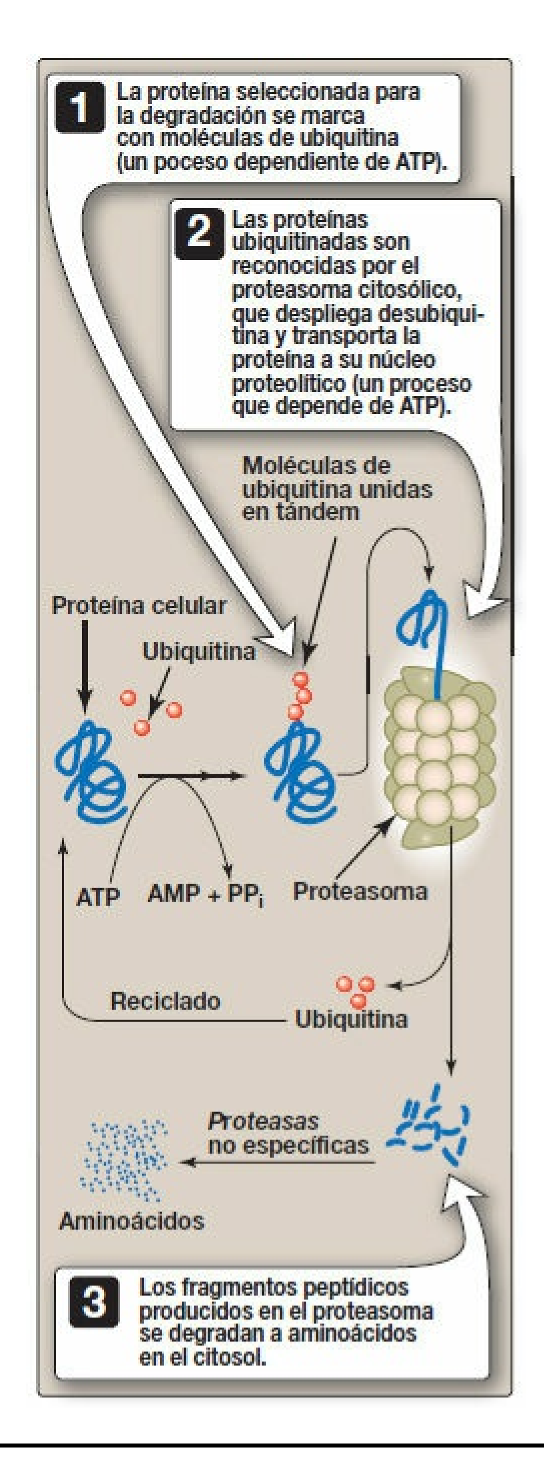


Figura 19-3 Vía de degradación de proteínas mediante ubiquitina-proteasoma. AMP, monofosfato de adenosina; PP_i, pirofosfato.

III. DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE LA DIETA

La mayor parte del nitrógeno proveniente de los alimentos se consume en forma de proteínas, cuya cantidad asciende a 70-100 g/día en la dieta americana (v. fig. 19-2). Por lo general, las proteínas son demasiado grandes como para ser absorbidas por el intestino. [Nota: una excepción a esta regla se observa, por ejemplo, en los recién

nacidos, que pueden absorber anticuerpos de la leche materna.] Por lo tanto, deben ser hidrolizadas a dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos individuales, los cuales pueden ser absorbidos. Las enzimas proteolíticas responsables de la degradación de proteínas se producen en tres órganos diferentes: el estómago, el páncreas y el intestino delgado (fig. 19-4).

A. Digestión por la secreción gástrica

La digestión de proteínas comienza en el estómago, que segrega el jugo gástrico, una disolución única que contiene ácido clorhídrico y la proenzima pepsinógeno.

1. **Ácido clorhídrico:** el ácido del estómago está demasiado diluido (pH = 2-3) como para hidrolizar proteínas. La función del ácido, secretado por las células parietales del estómago, es más bien la de destruir algunas bacterias y desnaturalizar las proteínas, lo que las hace más sensibles a la hidrólisis subsiguiente que llevan a cabo las *proteasas.*

2. **Pepsina:** esta *endopeptidasa* estable a ácidos es segregada por las células principales del estómago en forma de su cimógeno inactivo (o proenzima), el pepsinógeno. [Nota: en general, los cimógenos contienen aminoácidos extra en sus secuencias que les impiden ser catalíticamente activos y cuya eliminación permite el plegamiento correcto necesario para obtener la enzima activa.] El pepsinógeno es activado a *pepsina,* ya sea por acción del ácido clorhídrico o autocatalíticamente mediante moléculas de *pepsina* que ya se hayan activado. La *pepsina* libera péptidos y unos pocos aminoácidos libres de las proteínas de la dieta.

B. Digestión por las enzimas pancreáticas

Cuando entran en el intestino delgado, los grandes polipéptidos producidos en el estómago por la acción de la *pepsina* siguen siendo degradados a oligopéptidos y aminoácidos mediante un grupo de *proteasas* pancreáticas que incluyen tanto *endopeptidasas* (escinden dentro del polipéptido) como *exopeptidasas* (cortan por un extremo). [Nota: el bicarbonato (HCO_3^-), también segregado por el páncreas, aumenta el pH.]

1. **Especificidad:** cada una de estas enzimas presenta una especificidad diferente por los grupos R de los aminoácidos adyacentes al enlace peptídico que se va a hidrolizar (fig. 19-5). Por ejemplo, la *tripsina* sólo corta cuando el grupo carbonilo del enlace peptídico proviene de arginina o lisina. Estas enzimas, al igual que la *pepsina* antes descrita, se sintetizan y secretan en forma de cimógenos inactivos.

2. **Liberación de los cimógenos:** la liberación y activación de los cimógenos pancreáticos están mediadas por la secreción de colecistocinina y secretina, dos hormonas polipeptídicas del tubo digestivo (v. pág. 176).

3. **Activación de los cimógenos:** la *enteropeptidasa* (denominada antiguamente *enterocinasa*), una enzima sintetizada y presente en la superficie luminal de las

células de la mucosa intestinal de la membrana del borde en cepillo, convierte el cimógeno pancreático tripsinógeno en *tripsina* eliminando un hexapéptido del N-terminal del tripsinógeno. A continuación, la *tripsina* convierte otras moléculas de tripsinógeno en *tripsina* cortando un número limitado de enlaces peptídicos específicos del cimógeno. Así pues, la *enteropeptidasa* desata una cascada de actividades proteolíticas, ya que la *tripsina* es el activador común de todos los cimógenos pancreáticos (v. fig. 19-5).

4. **Anomalías en la digestión de proteínas:** en las personas con una secreción pancreática deficitaria (p. ej., debida a una pancreatitis crónica, fibrosis quística o extirpación quirúrgica del páncreas), la digestión y la absorción de grasa y proteínas es incompleta. Esto provoca la aparición anómala de lípidos en las heces (un trastorno denominado esteatorrea; v. pág. 177) así como de proteínas no digeridas.

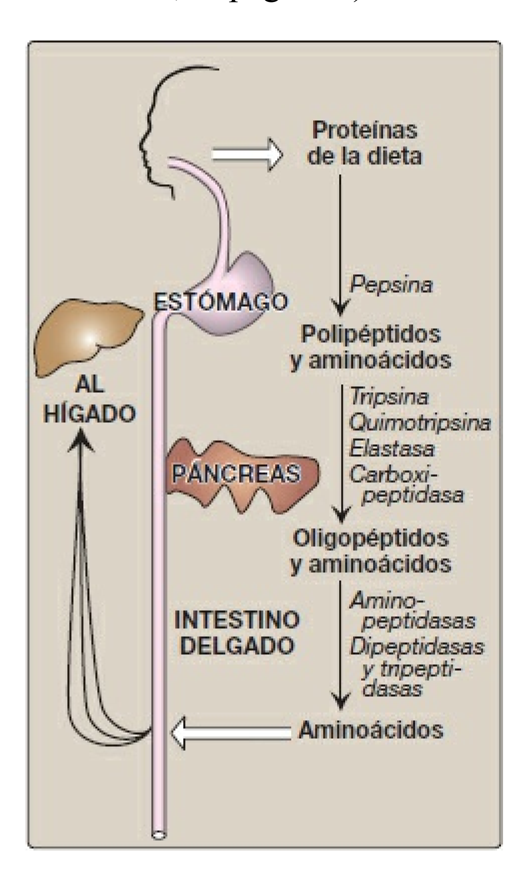


Figura 19-4 Digestión de las proteínas de la dieta por acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo.

> La enfermedad celíaca (celiaquía) es un trastorno de malabsorción que se produce como consecuencia de un daño en el intestino delgado mediado por el sistema inmunitario en respuesta a la ingestión de gluten (o gliadina producida a partir de gluten), una proteína que se encuentra en trigo, cebada y centeno.

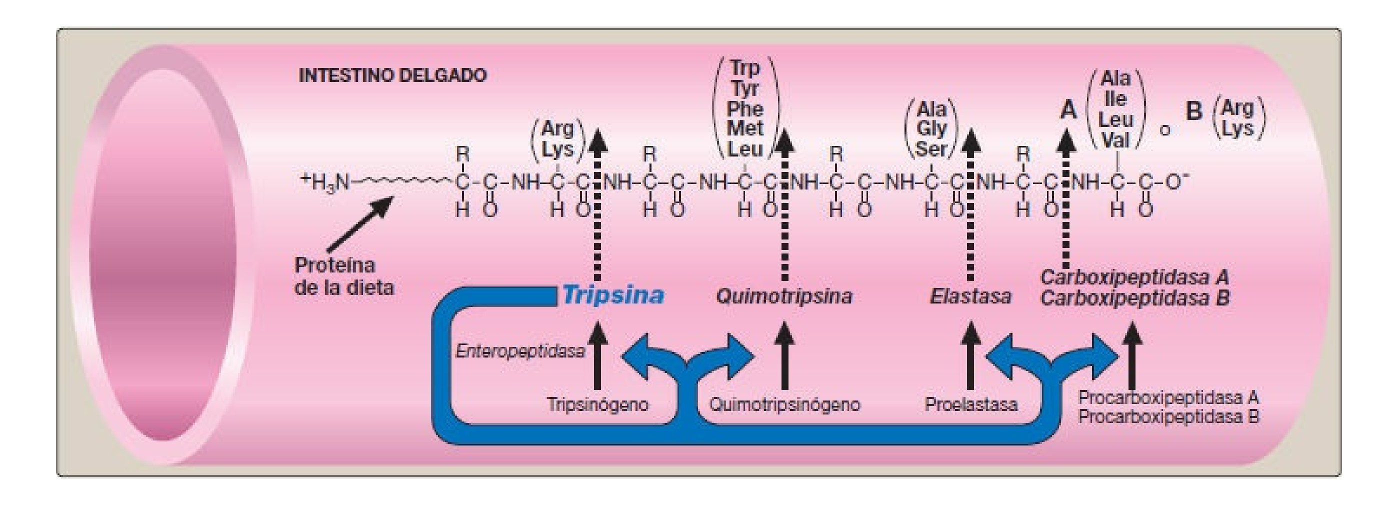


Figura 19-5 Digestión de las proteínas de la dieta en el intestino delgado por acción de las *proteasas* pancreáticas. Se muestran los enlaces peptídicos susceptibles de hidrólisis para cada una de las cinco *proteasas* pancreáticas más importantes. [Nota: las tres primeras son *serín-endopeptidasas,* y las dos últimas son *exopeptidasas.* Cada una es producida por una enzima inactiva.]

C. Digestión de oligopéptidos por las enzimas del intestino delgado

La superficie luminal del intestino contiene *aminopeptidasa,* una *exopeptidasa* que corta repetidas veces el residuo N-terminal de los oligopéptidos para generar péptidos aún más pequeños y aminoácidos libres.

D. Absorción de aminoácidos y dipéptidos

Los aminoácidos libres entran en los enterocitos mediante un sistema de transporte secundario ligado a sodio de la membrana apical. Los dipéptidos y los tripéptidos, sin embargo, son transportados por un sistema de transporte ligado a H^+. Los péptidos son hidrolizados a aminoácidos en el citosol antes de ser liberados al sistema portal por difusión facilitada. Por tanto, sólo se encuentran aminoácidos libres en la vena porta después de una comida que contenga proteínas. Estos aminoácidos se metabolizan en el hígado o se liberan a la circulación general. [Nota: los aminoácidos de cadena ramificada son ejemplos importantes de aminoácidos que no son metabolizados en el hígado, sino que son enviados desde el hígado principalmente al músculo a través de la sangre.]

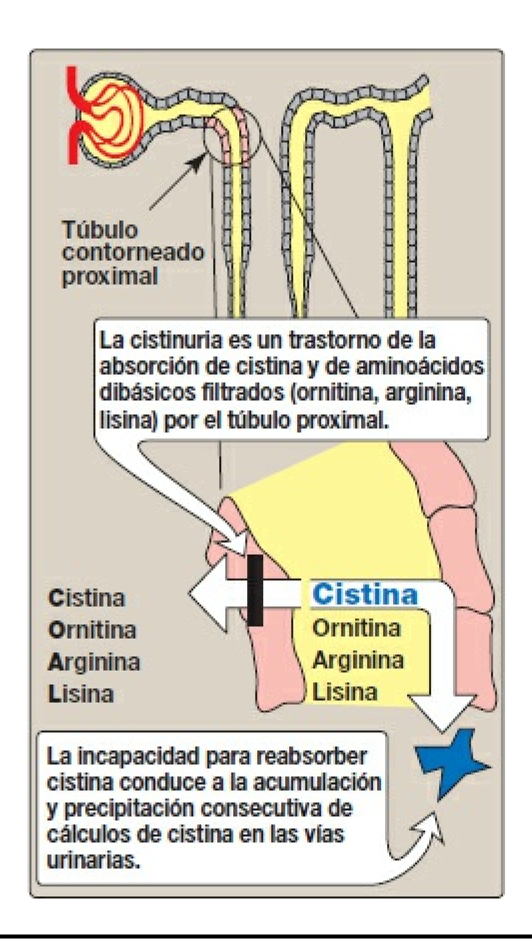


Figura 19-6 Defecto genético observado en la cistinuria. [Nota: la cistinuria es distinta de la cistinosis, un raro defecto del transporte de cistina fuera de los lisosomas que provoca la formación de cristales de cistina dentro de los lisosomas, lo que daña los tejidos.]

IV. TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS AL INTERIOR DE LAS CÉLULAS

La concentración de aminoácidos libres en los líquidos extracelulares es significativamente menor que la presente dentro de las células del organismo. Este gradiente de concentración se mantiene porque se necesitan sistemas de transporte activo, impulsados por la hidrólisis del ATP, para el desplazamiento de los aminoácidos desde el espacio extracelular al interior de las células. Se conocen al menos siete sistemas de transporte diferentes que poseen especificidades solapantes para diferentes aminoácidos. Dado que el intestino delgado y el túbulo proximal del riñón presentan sistemas de transporte comunes para la entrada de aminoácidos, un defecto en cualquiera de estos sistemas provoca una incapacidad para absorber aminoácidos concretos en el intestino y en los túbulos renales. Por ejemplo, un sistema es responsable de la captación de cistina y de los aminoácidos dibásicos ornitina, arginina y lisina (representados como «COAL»). En una enfermedad hereditaria denominada cistinuria, este sistema de transporte es defectuoso y los cuatro aminoácidos aparecen en la orina (fig. 19-6). La cistinuria se produce con una frecuencia de 1 de cada 7 000 individuos, lo que la

convierte en una de las enfermedades hereditarias más comunes y en el error genético más común asociado al transporte de aminoácidos. La enfermedad misma se manifiesta clínicamente por la precipitación de cistina, que forma piedras en el riñón (cálculos renales), las cuales pueden bloquear las vías urinarias. La hidratación por vía oral es una parte importante del tratamiento de esta enfermedad. [Nota: los defectos en el transporte del triptófano pueden causar la enfermedad de Hartnup y síntomas neurológicos y dermatológicos similares a la pelagra (v. pág. 380).]

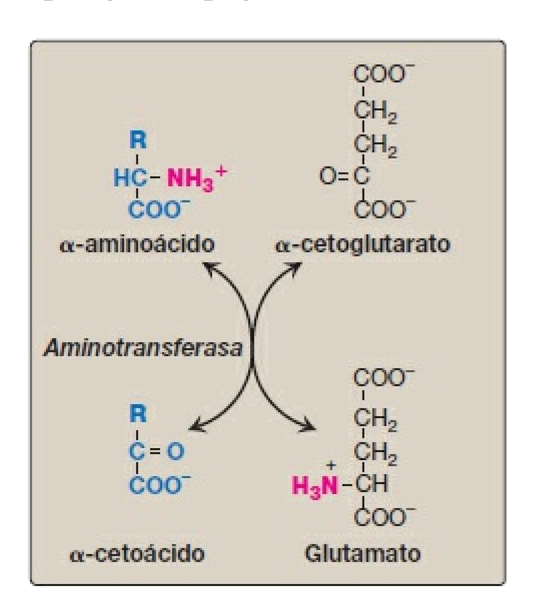


Figura 19-7 Reacción de la *aminotransferasa* con α-cetoglutarato como receptor del grupo amino.

V. ELIMINACIÓN DEL NITRÓGENO DE LOS AMINOÁCIDOS

La presencia del grupo α-amino protege a los aminoácidos eficazmente contra la degradación oxidativa. La eliminación del grupo α-amino es esencial para la generación de energía a partir de cualquier aminoácido, y es una etapa obligatoria en el catabolismo de todos los aminoácidos. Una vez eliminado, su nitrógeno puede incorporarse en otros compuestos o puede excretarse en forma de urea, y los esqueletos carbonados se metabolizarán. En este apartado se describen las reacciones de transaminación y desaminación oxidativa que finalmente proporcionan amoníaco y aspartato, las dos fuentes de nitrógeno para la urea (v. pág. 253).

A. Transaminación: la canalización de los grupos amino a glutamato

La primera etapa del catabolismo de la mayoría de los aminoácidos es la transferencia de su grupo α-amino al α-cetoglutarato (fig. 19-7), lo que produce un α-cetoácido (derivado del aminoácido original) y glutamato. El α-cetoglutarato desempeña un papel fundamental en el metabolismo de aminoácidos por aceptar los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos, convirtiéndose así en glutamato. El glutamato producido por transaminación puede desaminarse oxidativamente (v. más adelante) o usarse como dador de grupos amino en la síntesis de aminoácidos no esenciales. Esta

transferencia de grupos amino desde un esqueleto de carbono a otro está catalizada por una familia de enzimas denominadas *aminotransferasas* (también conocidas como *transaminasas*). Estas enzimas se encuentran en el citosol y las mitocondrias de todas las células del organismo. Todos los aminoácidos, a excepción de la lisina y la treonina, participan en la transaminación en algún momento de su catabolismo. [Nota: estos dos aminoácidos pierden sus grupos α-amino por desaminación (v. págs. 265-266).]

1. **Especificidad de sustrato de las aminotransferasas:** cada *aminotransferasa* es específica de uno o, como mucho, unos pocos dadores de grupos amino. Las *aminotransferasas* se denominan en función del dador específico de grupos amino, pues el aceptor del grupo amino es casi siempre el α-cetoglutarato. Las dos reacciones importantes de la *aminotransferasa* son catalizadas por la *alanina aminotransferasa (ALT)* y la *aspartato aminotransferasa (AST)* como se muestra en la figura 19-8.

   a. **Alanina aminotransferasa:** la *ALT* está presente en muchos tejidos. La enzima cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina al α-cetoglutarato, a partir de la cual se forman piruvato y glutamato. La reacción es fácilmente reversible. Sin embargo, durante el catabolismo de los aminoácidos, esta enzima (al igual que la mayoría de las *aminotransferasas*) funciona en la dirección de la síntesis de glutamato. [Nota: el glutamato actúa como «recaudador» de nitrógeno de la mayor parte de aminoácidos.]

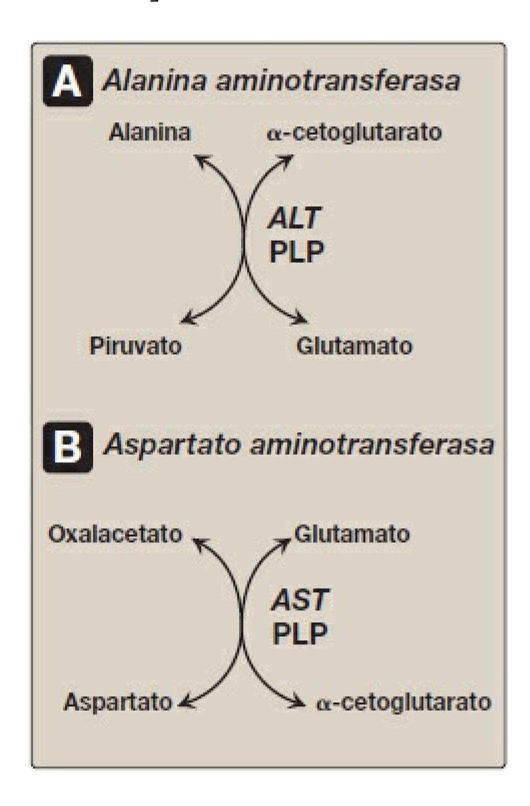


Figura 19-8 Reacciones catalizadas durante el catabolismo de aminoácidos. **A.** *Alanina aminotransferasa (ALT).*

B. *Aspartato aminotransferasa (AST).* PLP, fosfato de piridoxal (v. pág. 251).

b. Aspartato aminotransferasa: la *AST* constituye una excepción a la regla de que las *aminotransferasas* canalizan los grupos amino hacia la formación de glutamato. Durante el catabolismo de amino-ácidos, la *AST* transfiere grupos amino desde el glutamato al oxalacetato, formando aspartato que se usa como fuente de nitrógeno en el ciclo de la urea (v. pág. 253). Como otras transaminaciones, la reacción de la *AST* es reversible.]

2. Mecanismo de acción de las aminotransferasas: todas las *aminotransferasas* requieren la coenzima fosfato de piridoxal (un derivado de la vitamina B_6, v. pág. 378), que está unida covalentemente al grupo ε-amino de un residuo de lisina específico situado en el sitio activo de la enzima. Las *aminotransferasas* actúan transfiriendo el grupo amino de un aminoácido a la parte piridoxal de la coenzima para generar fosfato de piridoxamina. La forma piridoxamina de la coenzima reacciona después con un α-cetoácido para formar un aminoácido, al mismo tiempo que regenera la forma aldehído original de la coenzima. En la figura 19-9 se muestran estas dos reacciones que componen la reacción catalizada por la *AST.*

3. Equilibrio de las reacciones de transaminación: para la mayoría de las reacciones de transaminación, la constante de equilibrio es cercana a 1, lo que permite que la reacción funcione tanto en el sentido de la degradación de los aminoácidos mediante la eliminación de los grupos α-amino (p. ej., tras el consumo de una comida rica en proteínas) como en el de la biosíntesis de aminoácidos no esenciales por adición de grupos amino a los esqueletos carbonados de los α-cetoácidos (p. ej., cuando el aporte de aminoácidos procedente de la dieta no es adecuado para satisfacer las necesidades sintéticas de las células).

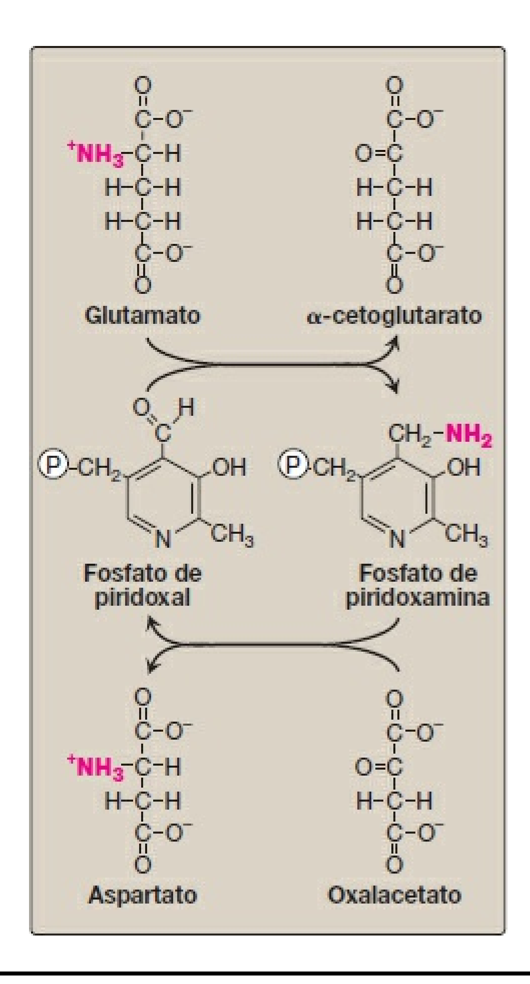


Figura 19-9 Interconversión cíclica del fosfato de piridoxal y el fosfato de piridoxamina durante la reacción de la *aspartato aminotransferasa.* Ⓟ, grupo fosfato.

4. **Valor diagnóstico de las aminotransferasas plasmáticas:** las *aminotransferasas* son normalmente enzimas intracelulares; los bajos niveles que se encuentran en el plasma representan la liberación del contenido celular durante el recambio celular normal. Niveles plasmáticos elevados de *aminotransferasas* indican un daño en las células ricas en estas enzimas. Por ejemplo, un traumatismo físico o una enfermedad pueden causar la lisis celular, lo que provoca la liberación de enzimas intracelulares a la sangre. Dos *aminotransferasas,* la *AST* y la *ALT,* poseen un valor diagnóstico especial cuando se encuentran en el plasma.

   a. **Enfermedad hepática:** la *AST* y la *ALT* plasmáticas están elevadas en casi todas las enfermedades hepáticas, pero son especialmente altas en estados que provocan una extensa necrosis celular, como una hepatitis vírica avanzada, una lesión tóxica y un colapso circulatorio prolongado. La *ALT* es más específica para las enfermedades hepáticas que la *AST,* pero esta última es más sensible, porque el hígado contiene cantidades mayores de *AST.* Las determinaciones en serie de *AST* y *ALT* (las así llamadas «pruebas sobre la función hepática») suelen ser útiles para determinar el curso de la lesión hepática. En la figura 19-10 se muestra la liberación precoz de *ALT* al suero después de la ingestión de una toxina

hepática. [Nota: se produce un aumento de la bilirrubina sérica como consecuencia del daño hepatocelular que reduce la conjugación y la excreción hepáticas de bilirrubina (v. pág. 284).]

b. Enfermedades no hepáticas: las *aminotransferasas* también pueden estar elevadas en enfermedades no hepáticas, como las que causan lesión en el músculo esquelético o cardíaco. Sin embargo, normalmente estos trastornos pueden distinguirse, desde un punto de vista clínico, de una enfermedad hepática.

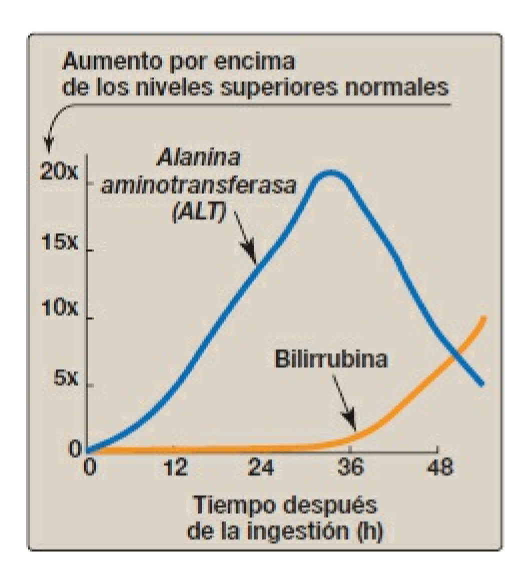


Figura 19-10 Patrón de la *ALT* sérica y la bilirrubina plasmática después de un envenenamiento con el hongo tóxico *Amanita phalloides.*

B. Desaminación oxidativa de los aminoácidos

Al contrario que las reacciones de transaminación que transfieren grupos amino, las de desaminación oxidativa provocan la liberación del grupo amino en forma de amoníaco libre (fig. 19-11). Estas reacciones se producen principalmente en el hígado y en el riñón. Proporcionan α-cetoácidos, que pueden entrar en la vía central del metabolismo energético, y amoníaco, que es una fuente de nitrógeno para la síntesis de urea en el hígado. [Nota: el amoníaco existe principalmente como amonio (NH_4^+) en solución acuosa, pero es la forma no ionizada (NH_3) la que atraviesa las membranas.]

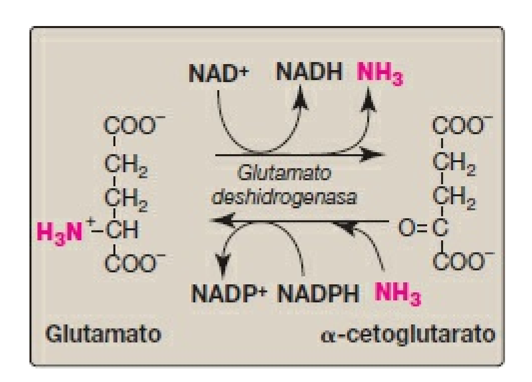


Figura 19-11 Desaminación oxidativa mediante la *glutamato deshidrogenasa.* [Nota: la enzima es poco habitual en cuanto a que utiliza tanto NAD^+ como NADPH.]

1. **Glutamato deshidrogenasa:** como se ha descrito anteriormente, los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos son canalizados en último extremo a glutamato por medio de la transaminación con α-cetoglutarato. El glutamato es excepcional en cuanto a que es el único aminoácido que experimenta una rápida desaminación oxidativa, una reacción catalizada por la *glutamato deshidrogenasa* (v. fig. 19-11). Por lo tanto, la acción sucesiva de transaminación (cuyo resultado es la transferencia de grupos amino procedentes de la mayoría de los aminoácidos al α-cetoglutarato para producir glutamato) y desaminación oxidativa de ese glutamato (que regenera α-cetoglutarato) proporciona una vía por medio de la cual los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos pueden liberarse en forma de amoníaco.

   a. **Coenzimas:** la *glutamato deshidrogenasa,* una enzima mitocondrial, es inusual en el sentido de que puede usar tanto la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) como la forma fosforilada (NADPH) reducida como coenzima (v. fig. 19-11). El NAD^+ se usa principalmente en la desaminación oxidativa (la pérdida simultánea de amoníaco acoplada a la oxidación del esqueleto carbonado, v. fig. 19-12 A) y el NADPH se utiliza en la aminación reductora (la obtención simultánea de amoníaco acoplada a la reducción del esqueleto carbonado, tal como se muestra en la figura 19-12 B).

   b. **Sentido de las reacciones:** el sentido de la reacción depende de las concentraciones relativas de glutamato, α-cetoglutarato y amoníaco y del cociente entre las coenzimas oxidada y la reducida. Por ejemplo, tras ingerir una comida que contiene proteínas, los niveles de glutamato en el hígado aumentan y la reacción transcurre en el sentido de la degradación de aminoácidos y de la formación de amoníaco (v. fig. 19-12 A). Se requiere una concentración elevada de amoníaco para dirigir la reacción hacia la síntesis de glutamato.

   c. **Reguladores alostéricos:** el trifosfato de guanosina es un inhibidor alostérico de la *glutamato deshidrogenasa,* mientras que el difosfato de adenosina (ADP) es un activador. Así, cuando los niveles de energía en la célula son bajos, la degradación de aminoácidos por la *glutamato deshidrogenasa* es elevada, lo que facilita la producción de energía a partir de los esqueletos carbonados procedentes de los aminoácidos.

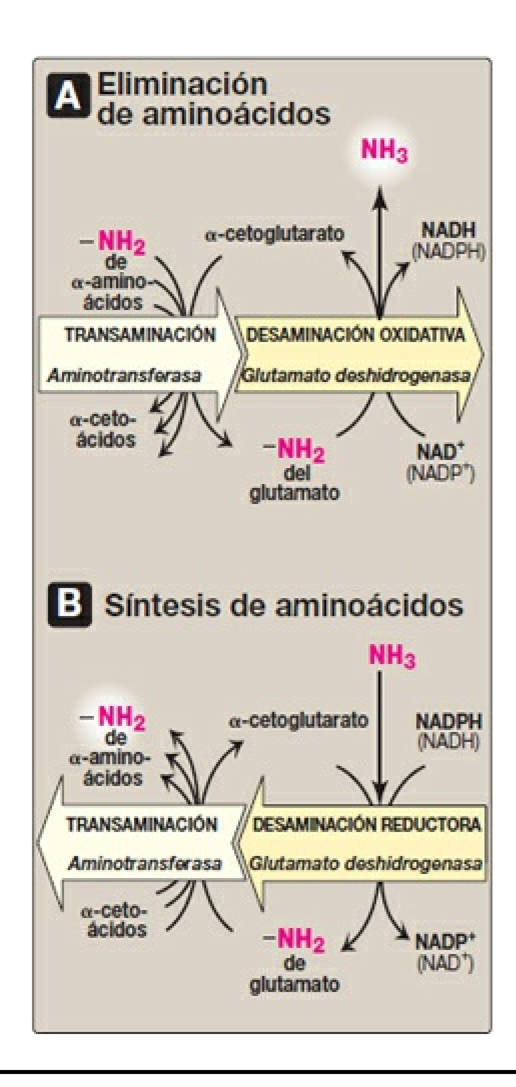


Figura 19-12 Acción combinada de las reacciones de la *aminotransferasa* y la *glutamato deshidrogenasa.* [Nota: la aminación reductora tiene lugar cuando la concentración de amoníaco (NH_3) es elevada.]

2. **D-aminoácido oxidasa:** los D-aminoácidos (v. pág. 5) se encuentran en los vegetales y en las paredes celulares de los microorganismos, pero no se emplean en la síntesis de proteínas de mamíferos. Sin embargo, los D-aminoácidos están presentes en la dieta y se metabolizan eficazmente en el riñón y el hígado. La *D-aminoácido oxidasa (DAO)* es una enzima peroxisómica dependiente de dinucleótido de flavina y adenina (FAD) que cataliza la desaminación oxidativa de estos isómeros de aminoácidos, de lo que resultan α-cetoácidos, amoníaco y peróxido de hidrógeno. Los α-cetoácidos pueden entrar en las vías o rutas generales del metabolismo de los aminoácidos y reaminarse para dar los isómeros L, o catabolizarse para la obtención de energía. [Nota: la *DAO* degrada D-serina, la forma isomérica de la serina que modula los receptores de glutamato tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA). El aumento en la actividad de *DAO* se ha vinculado con mayor suceptibilidad a la esquizofrenia.] Las *L-aminoácido oxidasas* son conocidas, aunque se desconoce su importancia.

C. Transporte de amoníaco al hígado

En los seres humanos existen dos mecanismos para transportar el amoníaco desde los tejidos periféricos al hígado para su conversión final en urea. Ambos son importantes para el músculo esquelético, pero no son exclusivos. El primero utiliza la *glutamina sintetasa* para combinar el amoníaco con glutamato y formar glutamina, una forma de transporte no tóxica del amoníaco (fig. 19-13). La glutamina es transportada por la sangre hasta el hígado, donde se disocia por acción de la *glutaminasa* para producir glutamato y amoníaco libre (v. pág. 256). El amoníaco se convierte en urea. El segundo mecanismo de transporte implica la formación de alanina por medio de la transaminación de piruvato producido a partir tanto de la glucólisis aerobia como del metabolismo de la succinil-coenzima A (succinil-CoA) generada por el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada isoleucina y valina. La alanina es transportada por la sangre hasta el hígado, en el que, de nuevo por transaminación, es convertida en piruvato. El piruvato se usa para sintetizar glucosa, que puede entrar en la sangre y ser utilizada por el músculo, una vía denominada ciclo de glucosa-alanina.

VI. CICLO DE LA UREA

La urea ($H_2N\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$) es la principal forma de eliminación de los grupos amino procedentes de los aminoácidos y constituye aproximadamente el 90 % de los componentes nitrogenados de la orina. Uno de los nitrógenos de la molécula de urea proviene del amoníaco libre y el otro, del aspartato. [Nota: el glutamato es el precursor inmediato a la vez del nitrógeno del amoníaco (a través de la desaminación oxidativa catalizada por la *glutamato deshidrogenasa*) y del nitrógeno del aspartato (a través de la transaminación de oxalacetato catalizada por la *AST*).] El carbono y el oxígeno de la urea proceden del CO_2 (como HCO_3^-). La urea se produce en el hígado y después es transportada por la sangre hasta los riñones para su excreción en la orina.

A. Reacciones del ciclo

Las dos primeras reacciones que conducen a la síntesis de urea transcurren en la matriz mitocondrial, mientras que las demás enzimas del ciclo están localizadas en el citosol (fig. 19-14). [Nota: la gluconeogénesis (v. pág. 117) y la síntesis de hemo (v. pág. 278) también utilizan la matriz mitocondrial y el citosol.]

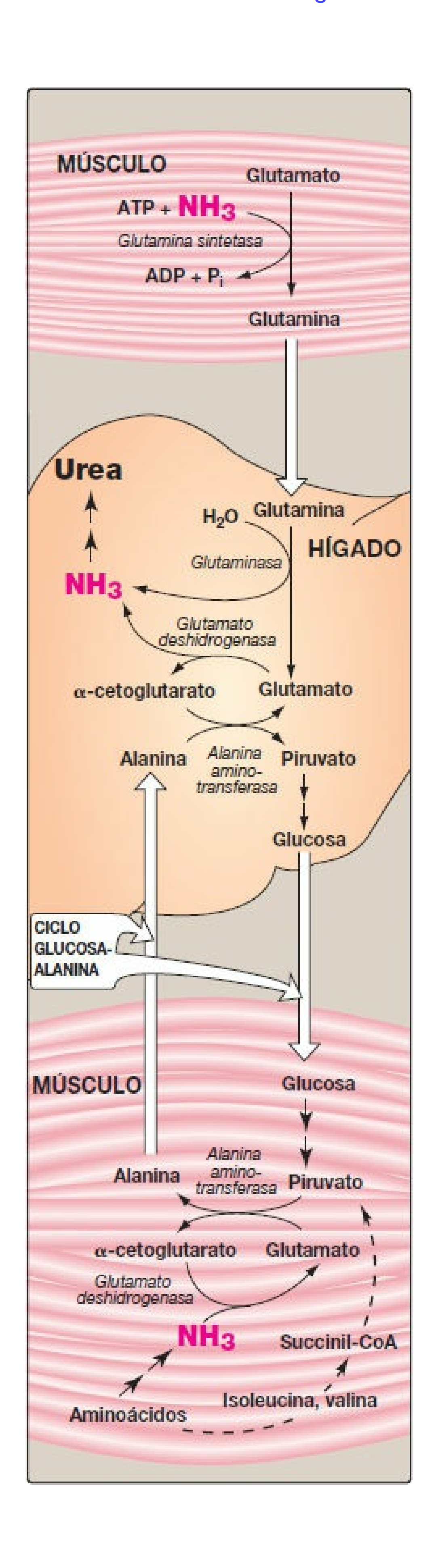

MÚSCULO
Glutamato
ATP + NH3
Glutamina sintetasa
ADP + Pi
Glutamina
Urea
H2O
Glutamina
HÍGADO
Glutaminasa
NH3
Glutamato deshidrogenasa
α-cetoglutarato
Glutamato
Alanina
Alanina amino-transferasa
Piruvato
Glucosa
CICLO GLUCOSA-ALANINA
MÚSCULO
Glucosa
Alanina
Alanina amino-transferasa
Piruvato
α-cetoglutarato
Glutamato
Glutamato deshidrogenasa
NH3
Succinil-CoA
Isoleucina, valina
Aminoácidos

Figura 19-13 Transporte de amoníaco (NH_3) desde el músculo hasta el hígado. ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A; P_i, fosfato inorgánico.

1. **Formación del carbamoil-fosfato:** la formación de carbamoil-fosfato mediante la *carbamoil-fosfato sintetasa I (CPS I)* es impulsada por la disociación de 2 moléculas de ATP. El amoníaco incorporado en el carbamoil-fosfato es proporcionado principalmente por la desaminación oxidativa del glutamato mediante la acción de la *glutamato deshidrogenasa* (v. fig. 19-11). Finalmente, el átomo de nitrógeno procedente de este amoníaco se convierte en uno de los nitrógenos de la urea. La *CPS I* requiere *N*-acetilglutamato como activador alostérico positivo (v. fig. 19-14). [Nota: la *carbamoil-fosfato sintetasa II* participa en la biosíntesis de las pirimidinas (v. pág. 302). No requiere *N*-acetilglutamato, utiliza glutamina como fuente de nitrógeno y se produce en el citosol.]

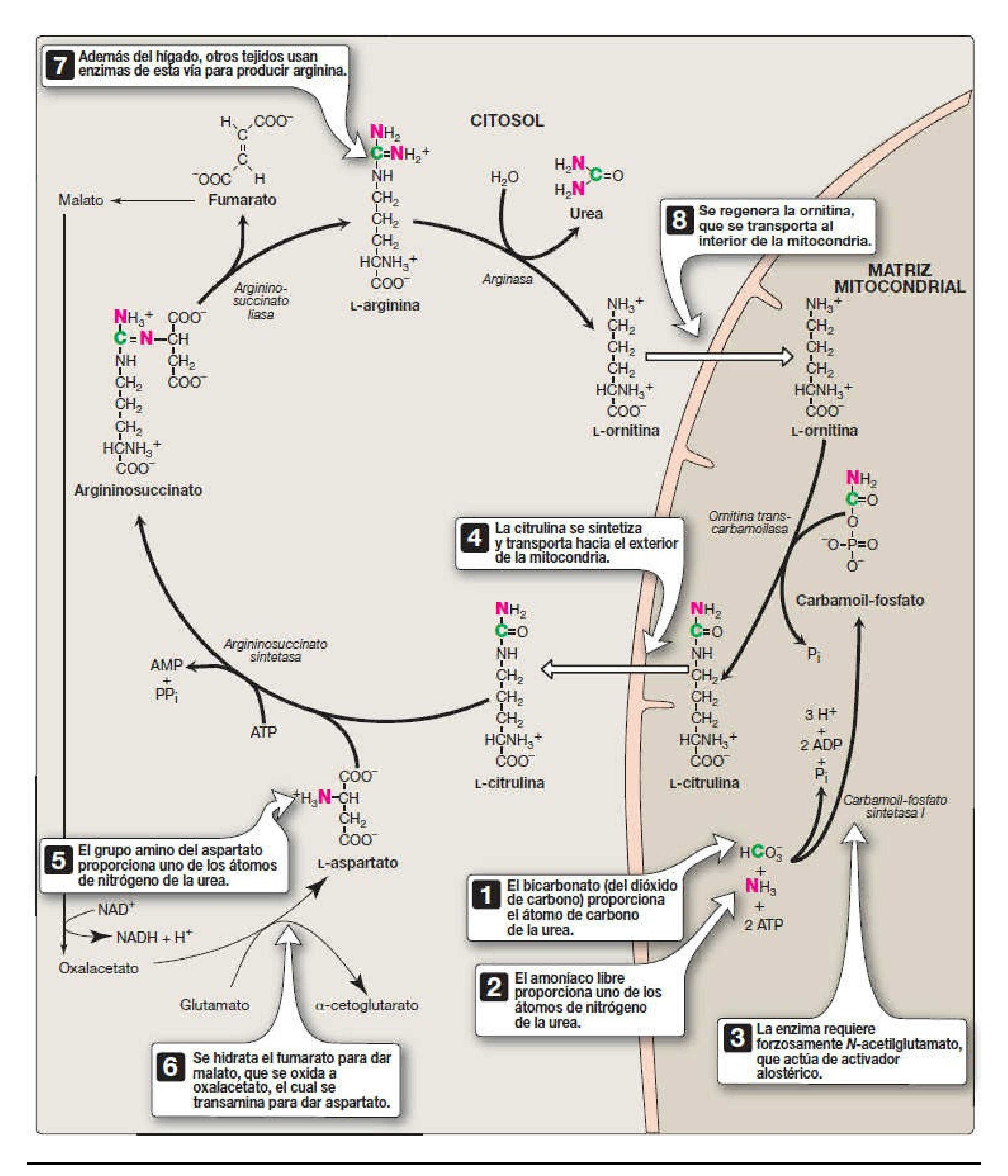


Figura 19-14 Reacciones del ciclo de la urea. [Nota: un cotransportador transporta citrulina y ornitina a través de la membrana mitocondrial interna.] ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato.

2. **Formación de citrulina:** la porción carbamoilo del carbamoil-fosfato es transferida a la ornitina por la *ornitina transcarbamoilasa (OTC)* a medida que el fosfato de

alta energía se libera como fosfato inorgánico. El producto de la reacción, citrulina, se transporta al citosol. [Nota: ornitina y citrulina son aminoácidos básicos que participan en el ciclo de la urea; atraviesan la membrana mitocondrial interna por medio de un cotransportador. No se incorporan en las proteínas celulares, porque no existen codones para estos aminoácidos (v. pág. 432).] La ornitina se regenera con cada vuelta del ciclo de la urea, de una forma muy similar a como se regenera el oxalacetato mediante las reacciones del ciclo del ácido cítrico (v. pág. 109).

3. **Síntesis del argininosuccinato:** la *argininosuccinato sintetasa* combina citrulina con aspartato para formar argininosuccinato. El grupo α-amino del aspartato proporciona el segundo nitrógeno que acaba incorporándose en la urea. La formación de argininosuccinato es impulsada por la disociación del ATP en AMP y pirofosfato. Ésta es la tercera y última molécula de ATP que se consume en la formación de la urea.

4. **Disociación del argininosuccinato:** el argininosuccinato es disociado por la *argininosuccinato liasa* para proporcionar arginina y fumarato. La arginina formada en esta reacción sirve de precursor inmediato de la urea. El fumarato producido en el ciclo de la urea se hidrata a malato, proporcionando así una conexión con varias vías metabólicas. Por ejemplo, el malato puede transportarse al interior de las mitocondrias por medio de la lanzadera de malato-aspartato, volver a entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y oxidarse a oxalacetato, que puede usarse para la gluconeogénesis (v. pág. 120). [Nota: la oxidación de malato genera NADH y, por consiguiente, ATP.] De manera alternativa, el oxalacetato puede convertirse en aspartato por transaminación (v. fig. 19-8) y entrar en el ciclo de la urea (v. fig. 19-14).

5. **Disociación de arginina en ornitina y urea:** *la arginasa* hidroliza la arginina a ornitina y urea y prácticamente es exclusiva del hígado. Por lo tanto, sólo el hígado puede escindir la arginina y sintetizar urea, mientras que otros tejidos, tales como el riñón, pueden sintetizar arginina por medio de estas reacciones.

6. **Destino de la urea:** la urea difunde desde el hígado a la sangre, que la transporta hasta los riñones, donde es filtrada y excretada con la orina (v. fig. 19-19). Una parte de la urea difunde desde la sangre al intestino y se disocia en CO_2 y NH_3 por acción de la *ureasa* bacteriana. Este amoníaco se pierde en parte con las heces y en parte se reabsorbe hacia la sangre. En los pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de urea están elevados, lo que provoca una mayor transferencia de urea desde la sangre al intestino. La acción intestinal de la *ureasa* sobre esta urea se convierte en una fuente de amoníaco clínicamente importante, que contribuye a la hiperamoniemia observada con frecuencia en estos pacientes. La administración oral de antibióticos reduce el número de bacterias intestinales responsables de esta producción de NH_3.

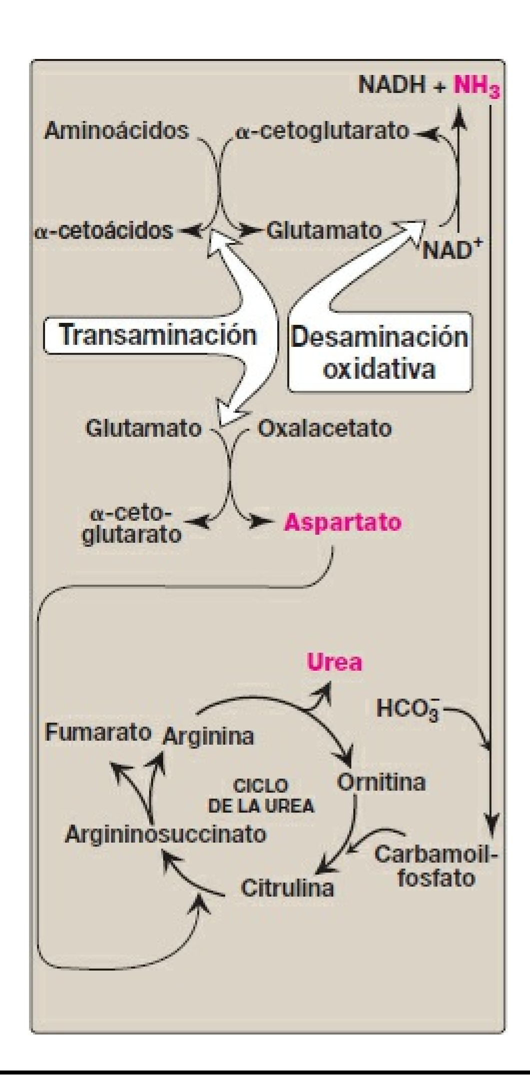


Figura 19-15 Flujo del nitrógeno desde los aminoácidos hasta la urea. Los grupos amino necesarios para la síntesis de urea se recogen en forma de amoníaco y aspartato. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

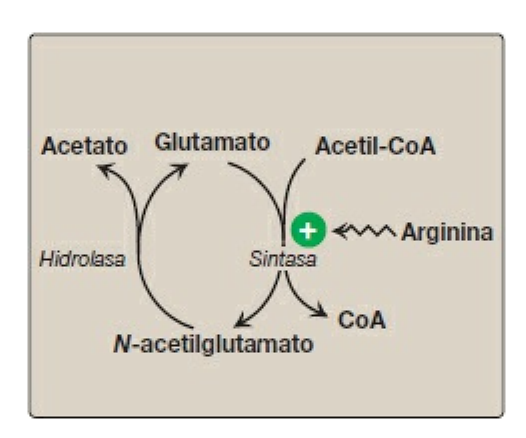


Figura 19-16 Formación y degradación del *N*-acetilglutamato, un activador alostérico de la *carbamoil-fosfato sintetasa I.* CoA, coenzima A.

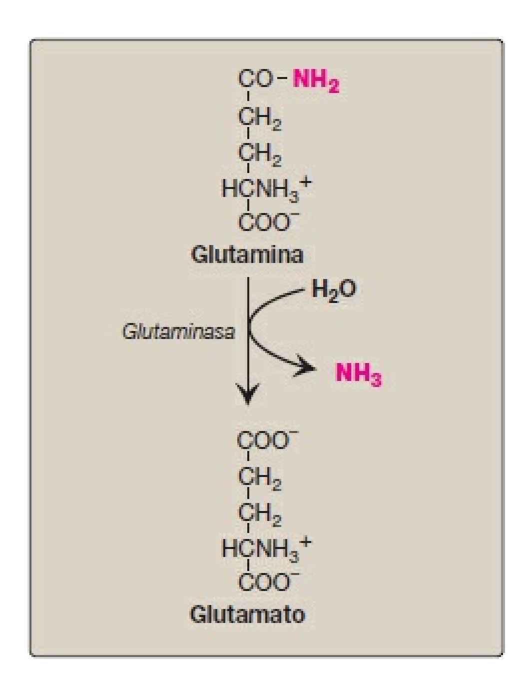


Figura 19-17 Hidrólisis de la glutamina para formar amoníaco (NH_3).

B. Estequiometría global del ciclo de la urea

$$\text{Aspartato} + NH_3 + HCO_3^- + 3\,\text{ATP} + H_2O \rightarrow \text{urea} + \text{fumarato} + 2\,\text{ADP} + \text{AMP} + 2\,P_i + PP_i$$

Debido a que en la síntesis de cada molécula de urea se consumen 4 fosfatos de alta energía, la síntesis de urea es irreversible, con un ΔG muy negativo (v. pág. 70). Uno de los nitrógenos de la molécula de urea proviene del NH_3 libre y el otro, del aspartato. El glutamato es el precursor inmediato tanto del nitrógeno del amoníaco (a través de la desaminación oxidativa catalizada por la *glutamato deshidrogenasa*) como del de aspartato (a través de la transaminación del oxalacetato catalizada por la *AST*). De hecho, ambos átomos de nitrógeno de la urea provienen del glutamato que, a su vez, recoge nitrógeno de otros aminoácidos (fig. 19-15).

C. Regulación del ciclo de la urea

El *N*-acetilglutamato (NAG) es un activador esencial de la *CPS I,* la etapa limitante de la velocidad en el ciclo de la urea. Aumenta la afinidad de la *CPS I* por el ATP. El NAG se sintetiza a partir de acetil-CoA y glutamato por acción de la *N-acetilglutamato sintasa* (fig. 19-16), en una reacción para la cual la arginina es un activador. El ciclo también es regulado por la disponibilidad de sustrato (regulación a corto plazo) y la inducción enzimática (a largo plazo).

VII. METABOLISMO DEL AMONÍACO

El amoníaco se produce en todos los tejidos durante el metabolismo de diversos

compuestos y se elimina principalmente mediante la formación de urea en el hígado. Sin embargo, el nivel de amoníaco en sangre debe mantenerse muy bajo, ya que incluso concentraciones ligeramente elevadas (hiperamoniemia) resultan tóxicas para el sistema nervioso central (SNC). Por tanto, debe existir un mecanismo metabólico por medio del cual pueda desplazarse el nitrógeno desde los tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación final en forma de urea, a la vez que se mantengan niveles bajos de amoníaco circulante.

A. Fuentes de amoníaco

Los aminoácidos constituyen la fuente cuantitativamente más importante de amoníaco, porque la mayoría de las dietas occidentales son ricas en proteínas y proporcionan un exceso de aminoácidos, que viajan al hígado y experimentan transdesaminación (es decir, la conjunción de las reacciones de *aminotransferasa* y *glutamato deshidrogenasa*) para producir amoníaco. [Nota: el hígado cataboliza principalmente aminoácidos de cadena lineal.] Sin embargo, también pueden obtenerse cantidades importantes de amoníaco a partir de otras fuentes.

1. **A partir de la glutamina:** una fuente importante de glutamina plasmática procede del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada del músculo esquelético. Esta glutamina es absorbida por células del intestino, el hígado y el riñón. El hígado y los riñones generan amoníaco a partir de glutamina por medio de las acciones de la *glutaminasa* (fig. 19-17) y la *glutamato deshidrogenasa*. En el riñón, la mayor parte de este amoníaco se excreta con la orina en forma de NH_4^+, que proporciona un mecanismo importante para el mantenimiento del equilibrio acidobásico del organismo mediante la excreción de protones. En el hígado, el amoníaco es bioinactivado en forma de urea y excretado. [Nota: la α-cetoglutarato, el segundo producto de la *glutamato deshidrogenasa*, es un precursor glucogénico en el hígado y el riñón.] La *glutaminasa* intestinal también genera amoníaco. Las células de la mucosa intestinal obtienen glutamina bien de la sangre o de la digestión de la proteína de la dieta. [Nota: el metabolismo de la glutamina intestinal también produce alanina, que el hígado utiliza para la gluconeogénesis, y citrulina que utilizan los riñones para sintetizar arginina.]

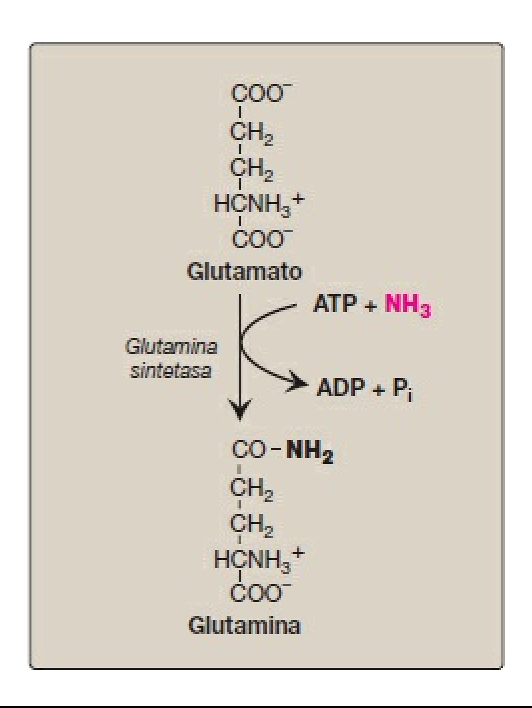


Figura 19-18 Síntesis de la glutamina. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

2. **Por acción bacteriana en el intestino:** el amoníaco se forma a partir de la urea por acción de la *ureasa* bacteriana en la luz intestinal. Este amoníaco se absorbe desde el intestino a través de la vena porta y casi todo es eliminado por el hígado por medio de la conversión a urea.

3. **A partir de aminas:** las aminas procedentes de la dieta y las monoaminas que actúan como hormonas o neurotransmisores generan amoníaco por acción de la *monoaminooxidasa* (v. pág. 286).

4. **A partir de purinas y pirimidinas:** en el catabolismo de las purinas y las pirimidinas, los grupos amino unidos a los átomos del anillo se liberan en forma de amoníaco (v. fig. 22-15 y pág. 300).

B. Transporte de amoníaco en la circulación

Aunque se produce constantemente amoníaco en los tejidos, su presencia en la sangre es muy reducida. Esto se debe tanto a la rápida eliminación del amoníaco sanguíneo por el hígado como al hecho de que muchos tejidos, especialmente el músculo, liberan el nitrógeno procedente de los aminoácidos en forma de glutamina o alanina, en lugar de como amoníaco libre (v. fig. 19-13).

1. **Urea:** desde el punto de vista cuantitativo, la formación de urea en el hígado es la vía más importante para la eliminación de amoníaco. La urea viaja por la sangre desde el hígado hasta los riñones, donde pasa al filtrado glomerular.

2. **Glutamina:** esta amida del glutamato aporta una forma no tóxica de almacenamiento y transporte del amoníaco (fig. 19-18). La formación de glutamina a partir de glutamato y amoníaco mediante la *glutamina sintetasa* que requiere ATP

se produce principalmente en el músculo esquelético y el hígado, pero también es importante en el SNC, donde constituye el mecanismo principal para la eliminación de amoníaco en el cerebro. La glutamina se encuentra en el plasma en concentraciones superiores a las de otros aminoácidos, lo que concuerda con su función de transporte. [Nota: el hígado mantiene baja la concentración sanguínea de amoníaco a través de la *glutaminasa* y el ciclo de la urea en los hepatocitos periportales (cerca de la entrada de sangre) y a través de la *glutamina sintetasa* como un «barredor» de amoníaco en los hepatocitos perivenosos.] En la figura 19-19 se resume el metabolismo del amoníaco.

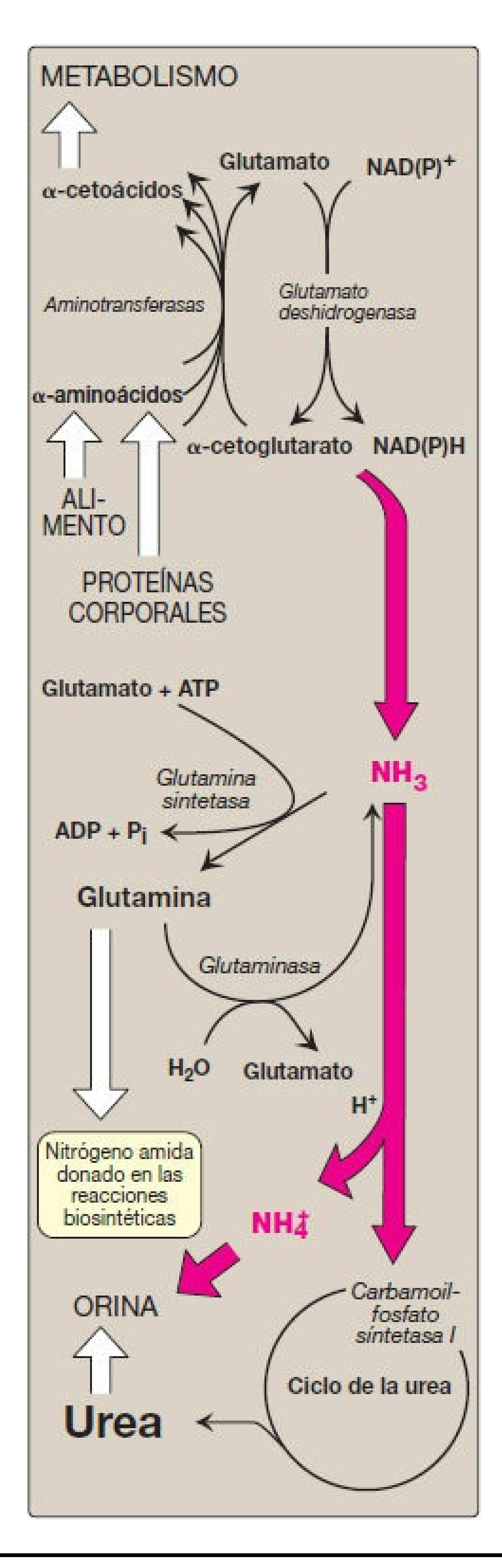


Figura 19-19 Metabolismo del amoníaco (NH_3). [Nota: la *glutamato deshidrogenasa* es una de las diversas fuentes de NH_3.] El contenido de urea de la orina se expresa como nitrógeno de la urea urinaria o UUN. La urea en sangre se expresa como BUN *(blood urea nitrogen)*. Las enzimas *glutamato deshidrogenasa, glutamina sintetasa* y *carbamoil-fosfato sintetasa I* fijan NH_3 en moléculas orgánicas.

C. Hiperamoniemia

La capacidad del ciclo de la urea hepático supera la velocidad normal de generación de amoníaco, y los niveles de amoníaco en suero normalmente son bajos (5-35 µmol/l). Sin embargo, cuando la función hepática está comprometida, bien por defectos genéticos del ciclo de la urea o bien por una enfermedad hepática, los niveles sanguíneos pueden aumentar a más de 1 000 µmol/l. Una hiperamoniemia de este tipo es una urgencia médica, puesto que el amoníaco ejerce un efecto neurotóxico directo sobre el SNC. Por ejemplo, concentraciones elevadas de amoníaco en sangre provocan los síntomas de una intoxicación por amoníaco, que incluyen temblores, balbuceo, somnolencia (modorra), vómitos, edema cerebral y visión borrosa. A concentraciones altas, el amoníaco puede causar coma y la muerte. Hay dos tipos de hiperamoniemia importantes.

1. **Hiperamoniemia adquirida:** las hepatopatías constituyen una causa frecuente de hiperamoniemia en adultos, y pueden ser consecuencia, por ejemplo, de hepatitis vírica o hepatotoxinas, como el alcohol. La cirrosis hepática puede provocar la formación de una circulación colateral alrededor del hígado. En consecuencia, la sangre portal se desvía directamente a la circulación sistémica y no tiene acceso al hígado. La conversión del amoníaco en urea está, por lo tanto, gravemente deteriorada, lo que aumenta los niveles de amoníaco circulante.

2. **Hiperamoniemia hereditaria:** se han descrito deficiencias genéticas de cada una de las cinco enzimas del ciclo de la urea; su prevalencia global se estima en uno de cada 25 000 nacimientos vivos. La deficiencia de *ornitina transcarbamoilasa,* ligada al cromosoma X, es el más común de estos trastornos, que afecta predominantemente a varones, aunque las mujeres portadoras también pueden presentar síntomas. Todos los demás trastornos del ciclo de la urea siguen un patrón hereditario autosómico recesivo. En todos los casos, la incapacidad para sintetizar urea induce una hiperamoniemia durante las primeras semanas de vida. [Nota: la hiperamoniemia que se observa en la carencia de *arginasa* es menos grave porque la arginina contiene dos nitrógenos de desecho y puede excretarse en la orina.] En el transcurso de la historia, los defectos del ciclo de la urea han tenido elevadas morbilidad (manifestaciones neurológicas) y mortalidad. El tratamiento incluía restricción de la proteína alimentaria en presencia de calorías suficientes para prevenir el catabolismo. La administración de compuestos que se unen de modo covalente a los aminoácidos, al producir moléculas nitrogenadas que se excretan en la orina, ha mejorado la supervivencia. Por ejemplo, el fenilbutirato administrado por vía oral se convierte en fenilacetato y éste se condensa con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, que se excreta (fig. 19-20).



Figura 19-20 Tratamiento de los pacientes con defectos del ciclo de la urea mediante administración de fenilbutirato para contribuir a la excreción del amoníaco (NH_3).

VIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El **nitrógeno entra** en el organismo en forma de diversos compuestos presentes en los alimentos, de los cuales los más importantes son los aminoácidos contenidos en las **proteínas de la dieta.** El **nitrógeno abandona** el organismo en forma de **urea, amoníaco** y otros productos procedentes del metabolismo de aminoácidos (fig. 19-21). Los aminoácidos libres del organismo se producen por hidrólisis de las proteínas de la dieta mediante *proteasas* activadas a partir de su forma cimógena en el estómago y el intestino, degradación de proteínas tisulares y síntesis *de novo*. Este **conjunto de aminoácidos** se consume en la síntesis de proteínas corporales, se metaboliza para la obtención de energía, o sus miembros se usan como precursores para otros compuestos nitrogenados. Los aminoácidos libres procedentes de la digestión son absorbidos por las células intestinales por medio de un transporte activo secundario ligado a sodio. Nótese que las proteínas corporales se degradan y vuelven a sintetizar simultáneamente, en un proceso que se conoce como **recambio de proteínas.** La concentración de una proteína celular puede determinarse por la regulación de su síntesis o degradación. La **ubiquitina-**

proteasoma selectiva, citosólica y dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) y las *hidrolasas ácidas* **lisosómicas,** no selectivas e independientes de ATP son los dos sistemas enzimáticos principales responsables de **degradar proteínas.** El nitrógeno no puede almacenarse y los aminoácidos que exceden de las necesidades biosintéticas de la célula se degradan inmediatamente. La primera fase del **catabolismo** implica la transferencia de los grupos α-amino a través de la transaminación por parte de las ***aminotransferasas*** *(transaminasas)* dependientes de **fosfato de piridoxal,** seguida de la **desaminación oxidativa de glutamato** por la ***glutamato deshidrogenasa,*** formándose **amoníaco** y los α **-cetoácidos** correspondientes. Una parte del **amoníaco libre** se excreta en la **orina** y otra parte se usa en la conversión de glutamato en glutamina para el transporte seguro, pero la mayor parte se usa en la síntesis hepática de **urea,** que, cuantitativamente, es la vía más importante para la eliminación de nitrógeno del organismo. Las dos causas principales de **hiperamoniemia** (con sus efectos neurológicos) son enfermedades hepáticas y deficiencias hereditarias de enzimas del ciclo de la urea, como la ***ornitina transcarbamoilasa.***

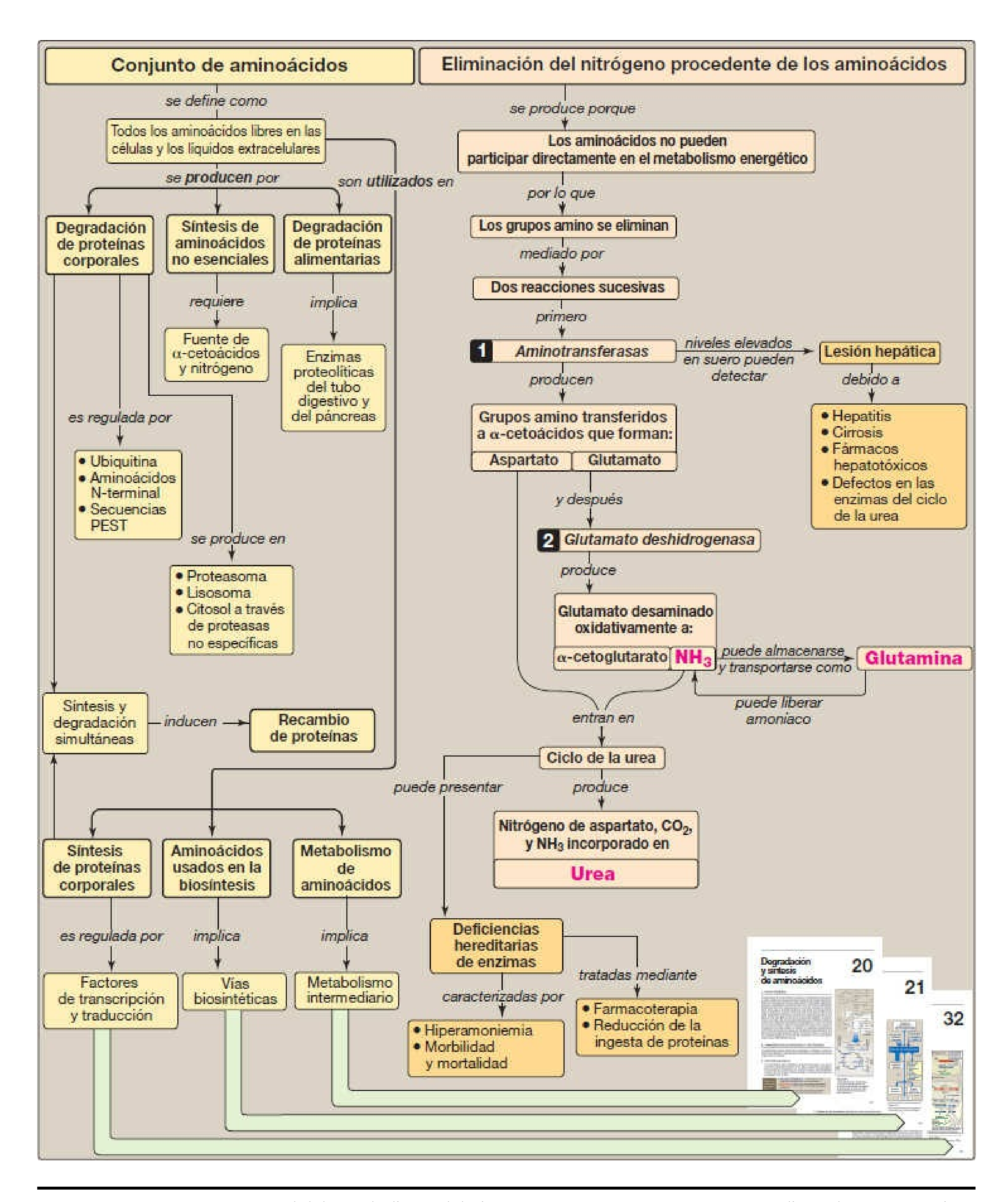


Figura 19-21 Mapa conceptual del metabolismo del nitrógeno. NH_3, amoníaco; PEST, prolina, glutamato, serina, treonina.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

19.1 En la reacción de transaminación mostrada a la derecha, ¿cuáles de los siguientes compuestos son los productos X e Y?



A. Alanina, α-cetoglutarato.
B. Aspartato, α-cetoglutarato.
C. Glutamato, alanina.
D. Piruvato, aspartato.

Respuesta correcta = B. Las reacciones de transaminación siempre tienen un aminoácido y un α-cetoácido como sustratos. Los productos de la reacción son también un aminoácido (correspondiente al sustrato α-ceto) y un α-cetoácido (correspondiente al aminoácido sustrato). Las tres parejas de aminoácido y α-cetoácido que se encuentran comúnmente en el metabolismo son: alanina/piruvato, aspartato/oxalacetato y glutamato/α-cetoglutarato. En esta pregunta, el glutamato se desamina para formar α-cetoglutarato y el oxalacetato se amina para formar aspartato.

19.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los aminoácidos y su metabolismo es correcta?

A. Los aminoácidos libres se absorben en los enterocitos por medio de un sistema de transporte ligado a protones.
B. En sujetos sanos que acaban de comer, la entrada del conjunto de aminoácidos supera el gasto.
C. El hígado utiliza amoníaco para tamponar protones.
D. La glutamina derivada del músculo se metaboliza en el tejido hepático y renal formándose amoníaco y un precursor gluconeogénico.
E. El primer paso del catabolismo de la mayor parte de aminoácidos es la desaminación oxidativa.
F. El amoníaco tóxico generado a partir del nitrógeno del grupo amida de los aminoácidos es transportado a través de la sangre como arginina.

Respuesta correcta = D. La glutamina producida por el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada del músculo es desamidada a amoníaco y glutamato. El glutamato es desaminado a amoníaco más α-cetoglutarato, que puede utilizarse para la gluconeogénesis. Los aminoácidos libres son absorbidos en

los enterocitos por un sistema de transporte ligado a sodio. En los sujetos sanos que acaban de comer hay equilibrio de nitrógeno, es decir que la entrada de nitrógeno es igual a la salida del mismo. El hígado convierte el amoníaco en urea y el riñón utiliza el amoníaco para tamponar protones. El catabolismo de los aminoácidos empieza con la transaminación que genera glutamato. El glutamato sufre desaminación oxidativa. El amoníaco tóxico es transportado en forma de glutamina y alanina. La arginina se sintetiza e hidroliza en el ciclo hepático de la urea.

Preguntas 19.3 a 19.5

Una niña recién nacida estaba bien de salud hasta que aproximadamente a las 24 h de vida se volvió letárgica. El diagnóstico de septicemia fue negativo. A las 56 h comenzó a mostrar una actividad de crisis focales. El nivel de amoníaco en plasma era de 887 µmol/l (normal 5-35 µmol/l). Los niveles cuantitativos de aminoácidos en plasma revelaron un notable aumento de argininosuccinato.

Respuesta correcta = C. Se han descrito deficiencias genéticas de cada una de las cinco enzimas del ciclo de la urea, así como deficiencias en la *N*-acetilglutamato sintasa. La acumulación plasmática de citrulina (pero no la de argininosuccinato) de esta paciente significa que la enzima necesaria para la conversión de citrulina a argininosuccinato (argininosuccinato sintetasa) es insuficiente, mientras que la enzima que escinde el argininosuccinato (argininosuccinato liasa) es funcional.

19.3 ¿Cuál de las siguientes actividades enzimáticas es más probable que sea deficitaria en esta paciente?

A. Arginasa.
B. Argininosuccinato liasa.
C. Argininosuccinato sintetasa.
D. Carbamoil-fosfato sintetasa I.
E. Ornitina transcarbamoilasa.

Respuesta correcta = B. La carencia de las enzimas del ciclo de la urea causa un fallo en la síntesis de urea y provoca una hiperamoniemia en las primeras semanas de vida. La glutamina también estará elevada porque actúa como medio de almacenamiento y transporte no tóxicos del amoníaco. Por tanto, la hiperamoniemia siempre viene acompañada de un nivel elevado de glutamina. La asparagina y la lisina no desempeñan este papel secuestrador. La urea estaría reducida debido a la actividad deteriorada del ciclo de la urea. [Nota: la alanina también estaría elevada en esta paciente.

19.4 ¿Cuál de los siguientes compuestos estaría elevado también en la sangre de esta paciente?

A. Asparagina.
B. Glutamina.
C. Lisina.
D. Urea.

La arginina sería escindida a urea y ornitina por la arginasa. La ornitina se combinaría con carbamoil-fosfato gracias a la ornitina transcarbamoilasa para formar citrulina. La citrulina, que contiene un nitrógeno de sobra, sería excretada.

19.5 ¿La administración de qué complemento de arginina podría ser beneficiosa para esta paciente?

Degradación y síntesis de aminoácidos 20

I. VISIÓN GENERAL

El catabolismo de los aminoácidos consiste en la eliminación de los grupos α-amino, seguida de la degradación de los esqueletos de carbono generados. Estas vías convergen para formar siete productos intermedios: oxalacetato, piruvato, α-cetoglutarato, fumarato, succinil-CoA, acetil-CoA y acetoacetato. Estos productos entran directamente en las vías del metabolismo intermediario, dando lugar a la síntesis de glucosa o de lípidos o a la producción de energía mediante su oxidación a CO_2 en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC). La figura 20-1 proporciona una visión de conjunto de estas vías, y en la figura 20-14 (v. pág. 269), se muestra un resumen más detallado. Los aminoácidos no esenciales (fig. 20-2) pueden sintetizarse en cantidades suficientes a partir de los productos intermedios del metabolismo o, como en el caso de la cisteína y tirosina, a partir de aminoácidos esenciales. Por el contrario, el organismo no puede sintetizar (o producir en cantidades suficientes) los aminoácidos esenciales, los cuales, por consiguiente, deben obtenerse de la dieta para que pueda realizarse la síntesis normal de proteínas. La existencia de anomalías genéticas en las vías del metabolismo de los aminoácidos puede causar enfermedades graves.

II. AMINOÁCIDOS GLUCOGÉNICOS Y CETOGÉNICOS

Los aminoácidos pueden clasificarse en glucogénicos, cetogénicos o ambos en función de cuáles de los siete productos intermedios se producen durante su catabolismo (v. fig. 20-2).

A. Aminoácidos glucogénicos

Los aminoácidos cuyo catabolismo proporciona piruvato o uno de los productos intermedios del ciclo de los ATC se denominan glucogénicos. Estos productos intermedios son sustratos para la gluconeogénesis (v. pág. 117) y, por lo tanto, pueden dar lugar a la síntesis neta de glucosa en el hígado y en el riñón.

Código de colores que se usa en este capítulo	
	• TEXTO AZUL EN MAYÚSCULAS = nombres de los siete productos del metabolismo de los aminoácidos • Texto rojo = nombres de los aminoácidos glucogénicos • Texto marrón = nombres de los aminoácidos glucogénicos y cetogénicos • Texto verde = nombres de los aminoácidos cetogénicos • Texto azul claro = compuestos monocarbonados

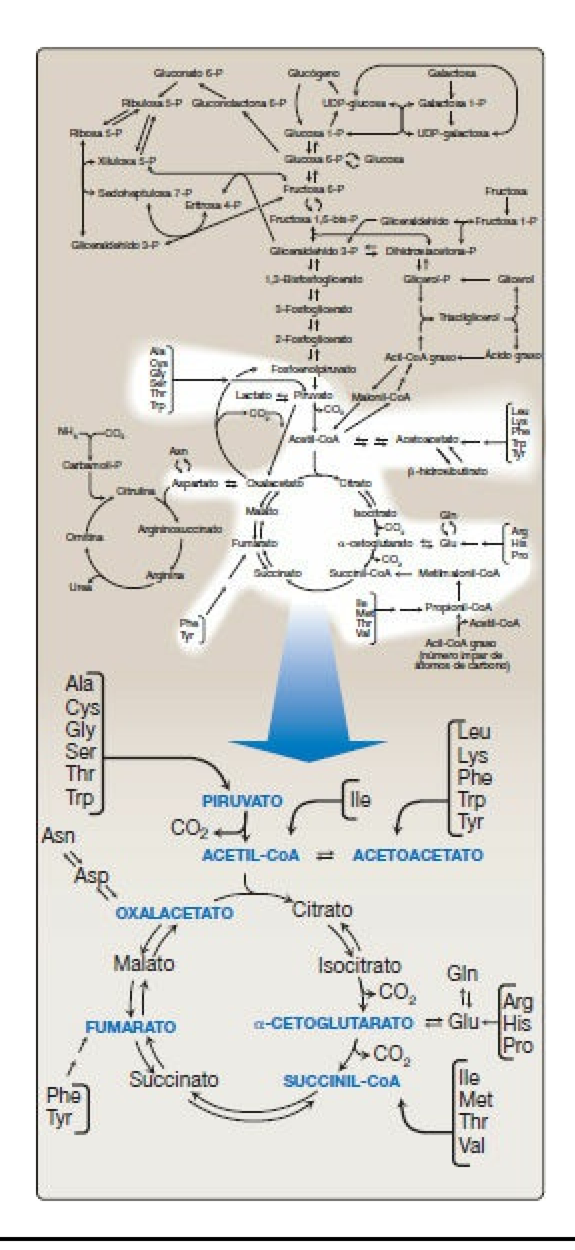


Figura 20-1 El metabolismo de los aminoácidos como parte integrante de las vías centrales del metabolismo energético. (V. fig. 8-2, pág. 92, para una visión más detallada de estos procesos.) CoA, coenzima A.

B. Aminoácidos cetogénicos

Los aminoácidos cuyo catabolismo proporciona acetoacetato o uno de sus precursores (acetil-CoA o acetoacetil-CoA) se denominan cetogénicos (v. fig. 20-2). El acetoacetato es uno de los cuerpos cetónicos, que también incluyen el 3-hidroxibutirato y la acetona (v. pág. 195). La leucina y la lisina son los únicos aminoácidos exclusivamente cetogénicos presentes en las proteínas. Sus esqueletos carbonados no son sustratos para la gluconeogénesis y, por tanto, no pueden dar lugar a la síntesis neta de glucosa.

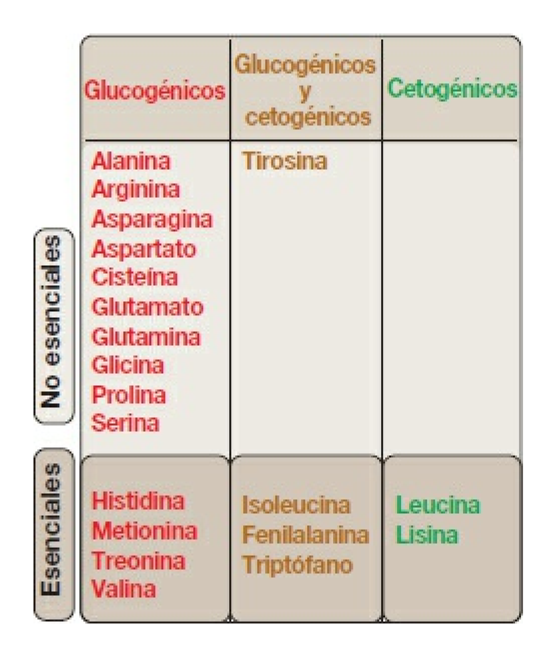


Figura 20-2 Clasificación de los aminoácidos. [Nota: algunos aminoácidos pueden ser condicionalmente esenciales. Por ejemplo, la suplementación con arginina y glutamina ha mostrado que mejora la recuperación en pacientes con traumatismos, infecciones operatorias e inmunosupresión.]

III. CATABOLISMO DE LOS ESQUELETOS DE CARBONO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las vías por medio de las cuales se catabolizan los aminoácidos están organizadas convenientemente en función de cuál (o cuáles) de los siete productos intermedios enumerados anteriormente se produce a partir de un aminoácido en particular.

A. Aminoácidos que forman oxalacetato

La asparagina es hidrolizada por acción de la *asparaginasa,* liberando amonio (NH_4^+) y aspartato (fig. 20-3). El aspartato pierde su grupo amino por transaminación para formar oxalacetato (v. fig. 20-3). [Nota: algunas células leucémicas de división rápida son incapaces de sintetizar suficiente asparagina para mantener su crecimiento. Esto convierte a la asparagina en un aminoácido esencial para estas células que, por lo tanto, necesitan captarla de la sangre. Para tratar a los pacientes con leucemia puede administrarse *asparaginasa* sistémicamente, que hidroliza asparagina a aspartato. La *asparaginasa* reduce el nivel de asparagina en el plasma y priva a las células cancerosas de un nutriente necesario.]

B. Aminoácidos que forman α-cetoglutarato vía glutamato

1. **Glutamina:** este aminoácido es hidrolizado a glutamato y amonio por acción de la enzima *glutaminasa* (v. pág. 256). El glutamato se convierte en α-cetoglutarato por transaminación o desaminación oxidativa mediante la acción de la *glutamato deshidrogenasa* (v. pág. 252).

2. **Prolina:** este aminoácido se oxida a glutamato, que se transamina o se desamina oxidativamente para formar α-cetoglutarato.

3. **Arginina:** este aminoácido es hidrolizado por acción de la *arginasa* para producir ornitina (y urea). [Nota: esta reacción se produce principalmente en el hígado como parte del ciclo de la urea (v. pág. 255).] La ornitina se convierte seguidamente en α-cetoglutarato, con el glutamato semialdehído como intermediario.

4. **Histidina:** este aminoácido se desamina oxidativamente mediante la *histidasa* para dar ácido urocánico, que seguidamente genera *N*-formiminoglutamato (FIGlu; fig. 20-4). El FIGlu dona su grupo formimino al tetrahidrofolato (THF) y da lugar a glutamato, que se degrada como se ha descrito anteriormente. [Nota: los individuos con carencia de ácido fólico excretan mayores cantidades de FIGlu en la orina, especialmente después de ingerir altas dosis de histidina. Se ha usado la prueba de excreción de FIGlu para diagnosticar la carencia de ácido fólico.] (V. pág. 267 para más información sobre el ácido fólico, el THF y el metabolismo de los fragmentos de 1 carbono.).

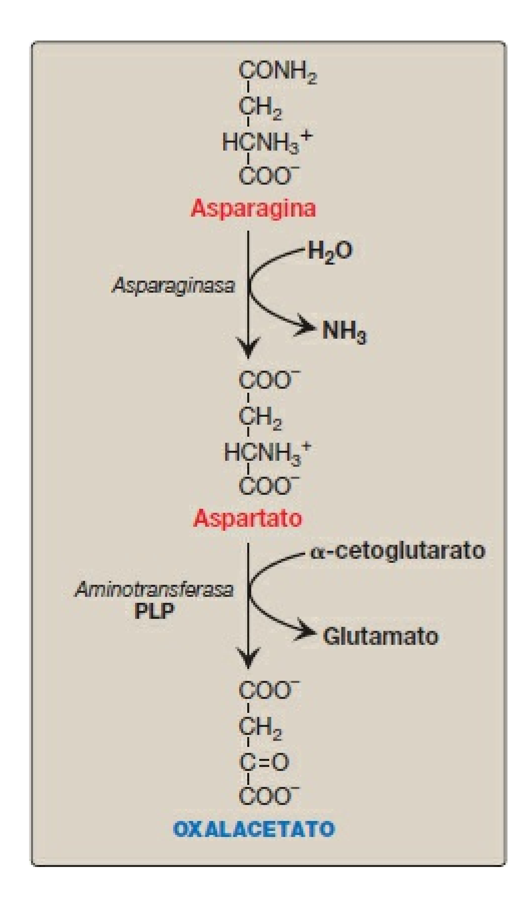


Figura 20-3 Metabolismo de la asparagina y el aspartato. [Nota: recuérdese que los carbonos del aspartato dan lugar a fumarato en el ciclo de la urea (v. pág. 254).] PLP, fosfato de piridoxal.

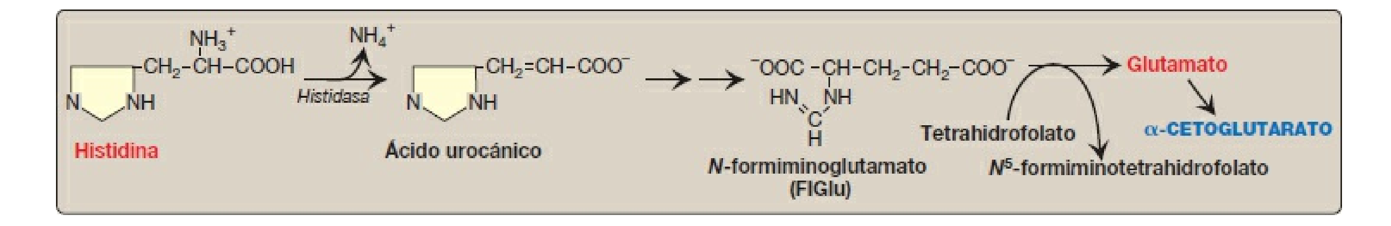


Figura 20-4 Degradación de la histidina.

C. Aminoácidos que forman piruvato

1. **Alanina:** este aminoácido pierde su grupo amino por transaminación para formar piruvato (fig. 20-5). [Nota: la alanina es el principal aminoácido gluconeogénico.]

2. **Serina:** este aminoácido puede convertirse en glicina en la misma reacción que el THF lo hace en N^5,N^{10}-metilentetrahidrofolato (fig. 20-6 A). La serina también puede convertirse en piruvato por acción de la *serina deshidratasa* (fig. 20-6 B).

3. **Glicina:** este aminoácido puede convertirse en serina mediante la adición reversible de un grupo metileno procedente del ácido N^5,N^{10}-metilentetrahidrofólico (v. fig. 20-6 A) u oxidarse a CO_2 y NH_4^+. [Nota: la glicina puede desaminarse a glioxilato, que puede oxidarse a oxalato o transaminarse a glicina. La carencia de *transaminasa* en los peroxisomas hepáticos causa la producción excesiva de oxalato, la formación de cálculos de oxalato y lesión renal (oxaluria primaria de tipo 1).]

4. **Cisteína:** este aminoácido sufre desulfuración para producir piruvato. [Nota: el sulfato liberado puede utilizarse para sintetizar 3'-fosfoadenosil-5'-fosfosulfato (PAPS), un dador de sulfato para diversos aceptores.] La cisteína puede oxidarse a su derivado disulfuro, la cistina.

5. **Treonina:** este aminoácido es convertido a piruvato en la mayor parte de los organismos, pero constituye una vía de menor importancia (en el mejor de los casos) en humanos.

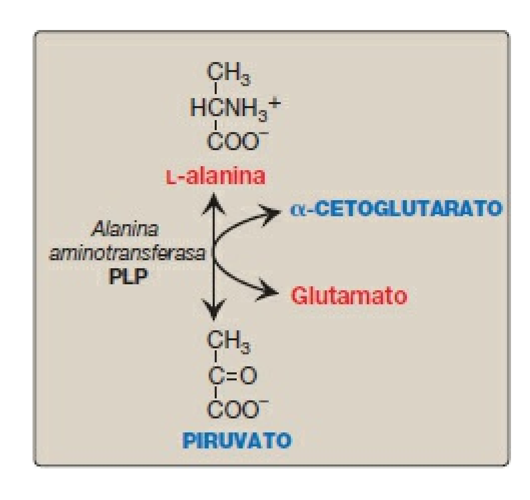


Figura 20-5 Transaminación de la alanina para formar piruvato. PLP, fosfato de piridoxal.

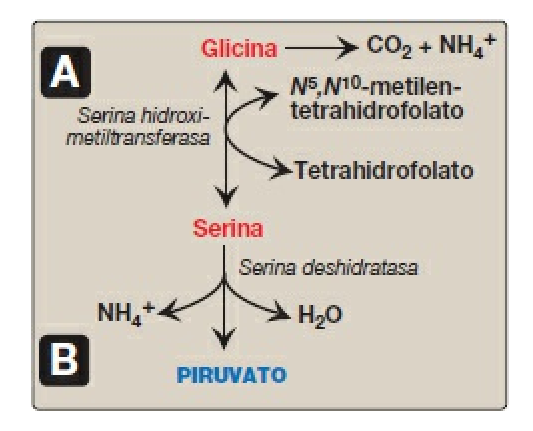


Figura 20-6 A. Interconversión de serina y glicina y oxidación de la glicina. **B.** Deshidratación de la serina para formar piruvato. PLP, fosfato de piridoxal.

D. Aminoácidos que forman fumarato

1. **Fenilalanina y tirosina:** la hidroxilación de la fenilalanina produce tirosina (fig. 20-7). Esta reacción, catalizada por la *fenilalanina hidroxilasa,* que requiere tetrahidrobiopterina, inicia el catabolismo de la fenilalanina; se fusionan los metabolismos de fenilalanina y de tirosina y se induce, en última instancia, la formación de fumarato y acetoacetato. La fenilalanina y la tirosina son, pues, glucogénicas y cetogénicas a la vez.

2. **Carencias hereditarias:** carencias hereditarias de las enzimas del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina causan las enfermedades fenilcetonuria (v. pág. 270), tirosinemia (v. pág. 269) y alcaptonuria (v. pág. 274), así como albinismo (v. pág. 273).

E. Aminoácidos que forman succinil-coenzima A: metionina

La metionina es uno de los 4 aminoácidos que forman succinil-CoA. Este aminoácido que contiene azufre merece una atención especial, puesto que se convierte en S-adenosilmetionina (SAM), el donante de grupos metilo más importante en el metabolismo de residuos monocarbonados (fig. 20-8). La metionina es también fuente de homocisteína, un metabolito asociado con la aterosclerosis vascular y la trombosis (v. pág. 265).

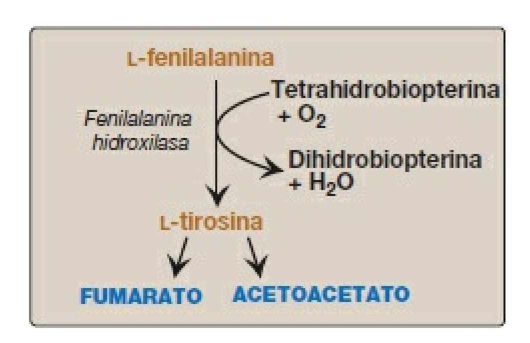


Figura 20-7 Degradación de la fenilalanina.

1. **Síntesis de S-adenosilmetionina:** la metionina se condensa con trifosfato de adenosina (ATP) y da lugar a SAM, un compuesto de alta energía que es inusual en el sentido de que no contiene fosfato. La formación de SAM es impulsada por la hidrólisis de los tres enlaces fosfato del ATP (v. fig. 20-8).

2. **Grupo metilo activado:** el grupo metilo unido al azufre terciario de la SAM está «activado» y puede transferirse por acción de las *metiltransferasa* s a una diversidad de moléculas aceptoras, como la noradrenalina en la síntesis de adrenalina (pág. 286). El grupo metilo suele transferirse al nitrógeno (igual que con la adrenalina) o a los átomos de oxígeno (como con los catecoles; v. pág. 286) y a veces a los átomos de carbono (como con la citosina). El producto de la reacción, la S-adenosilhomocisteína (SAH), es un tioéter simple análogo a la metionina. La pérdida resultante de energía libre que acompaña la reacción hace que la transferencia de metilo sea esencialmente irreversible.

3. **Hidrólisis de la S-adenosilhomocisteína:** una vez que ha donado el grupo metilo, la SAH se hidroliza a homocisteína (Hcy) y adenosina. La Hcy tiene dos destinos. Si existe carencia de metionina, la Hcy puede volver a metilarse para producir metionina (v. fig. 20-8). Si las reservas de metionina son adecuadas, la Hcy puede entrar en la vía de transulfuración, en la que se convierte en cisteína.

   a. **Resíntesis de metionina:** la Hcy acepta un grupo metilo del N^5-metiltetrahidrofolato (N^5-metil-THF) en una reacción que requiere metilcobalamina, una coenzima derivada de la vitamina B_{12} (v. pág. 375). [Nota: el grupo metilo es transferido por la *metionina sintasa* del derivado de la vitamina B_{12} a Hcy, regenerándose metionina. La cobalamina es remetilada a partir de N^5-metil-THF.]

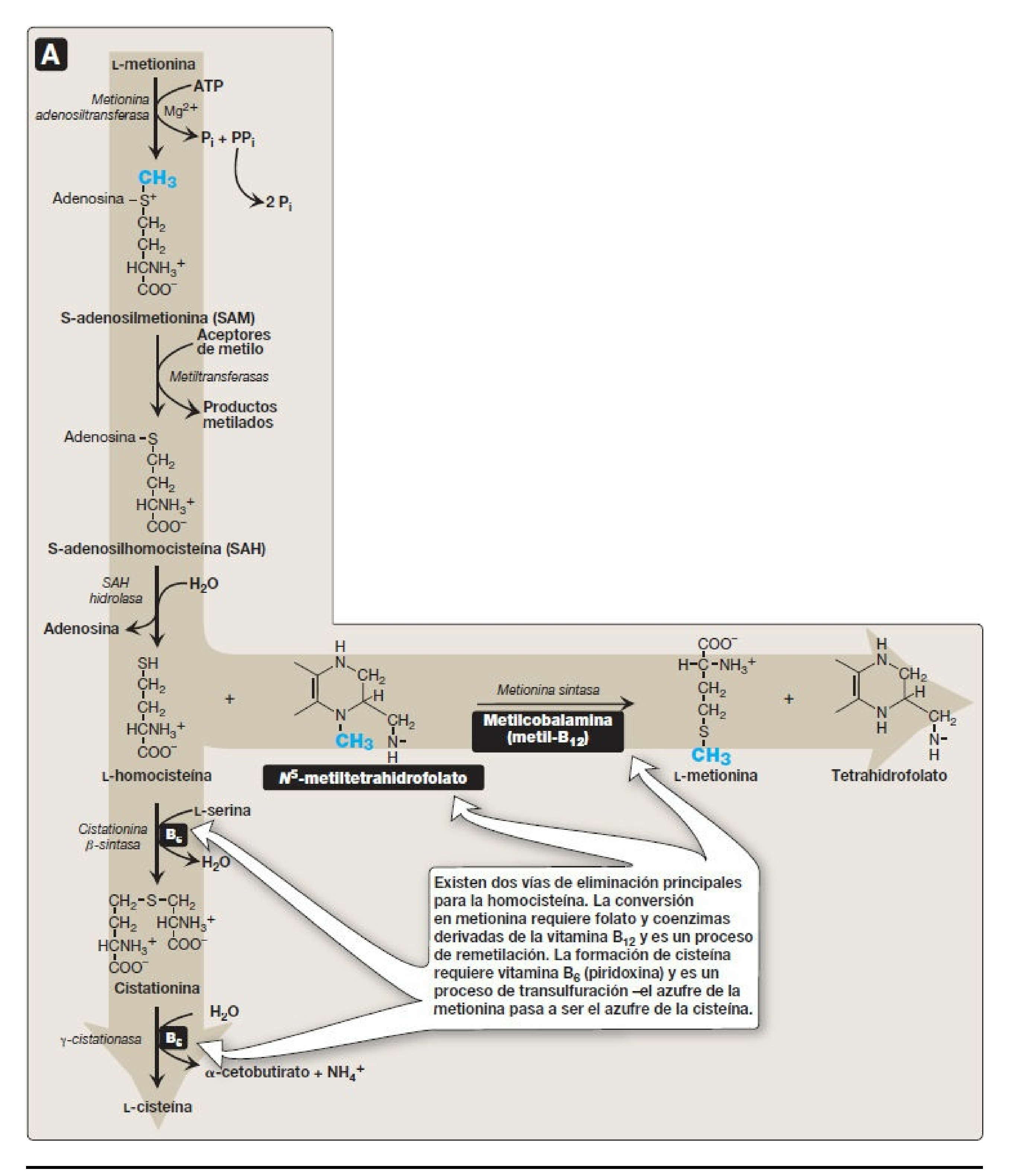


Figura 20-8 Degradación y resíntesis de la metionina. [Nota: la resíntesis de metionina a partir de homocisteína es la única reacción en la cual el tetrahidrofolato tanto porta como cede un grupo metilo ($-CH_3$). En todas las demás reacciones, SAM es el portador y el dador del grupo metilo.] P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato.

b. Síntesis de cisteína: la Hcy se condensa con serina formando cistationina, que se hidroliza a α-cetobutirato y cisteína (v. fig. 20-8). El efecto neto de esta

secuencia, que requiere vitamina B_6, es que la serina se convierte en cisteína y la Hcy, en α-cetobutirato, que se descarboxila oxidativamente para formar propionil-CoA. La propionil-CoA se convierte en succinil-CoA (v. pág. 194). Puesto que la Hcy se sintetiza a partir del aminoácido esencial metionina, la cisteína no es un aminoácido esencial, siempre que se disponga de suficiente metionina.

4. **Relación entre la homocisteína y la enfermedad vascular:** el aumento de los niveles plasmáticos de Hcy promueve el daño oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial, y constituye un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular oclusiva (fig. 20-9). En aproximadamente un 7 % de la población se observan ligeros aumentos de este compuesto. Estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles de Hcy en plasma son inversamente proporcionales a los niveles plasmáticos de folato, B_{12} y B_6, las tres vitaminas que intervienen en la conversión de la Hcy en metionina o cisteína. Se ha demostrado que el aporte de complementos de estas vitaminas reduce los niveles circulantes de Hcy. Sin embargo, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el tratamiento con vitaminas no reduce los episodios cardiovasculares ni la muerte. Esto plantea la cuestión, pues, de si la Hcy es una causa del daño vascular o constituye un mero marcador de ese daño. [Nota: en pacientes con homocistinuria clásica se han observado grandes aumentos de Hcy plasmática como consecuencia de carencias poco frecuentes de *cistationina* β-*sintasa* (vía de la transulfuración). Estos individuos experimentan una enfermedad vascular prematura y alrededor del 25 % muere antes de llegar a los 30 años a causa de complicaciones trombóticas.] Las deficiencias en la reacción de remetilación también producen un aumento de la Hcy.

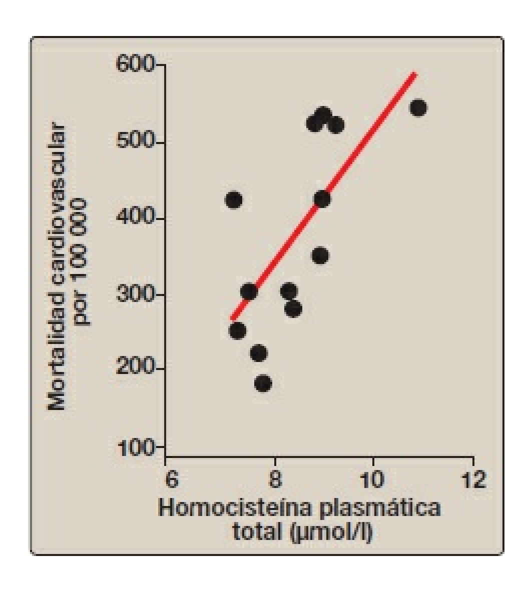


Figura 20-9 Asociación entre la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y la homocisteína plasmática total.

> En mujeres embarazadas se han asociado altos niveles de homocisteína o bajos de ácido fólico con una mayor incidencia de defectos del tubo neural (cierre incompleto, como en la espina bífida) del feto. El aporte en tiempos cercanos a la concepción de complementos de folato reduce el riesgo de esos defectos.

F. Otros aminoácidos que forman succinil-coenzima A

La degradación de valina, isoleucina y treonina también da lugar a la producción de succinil-CoA, un producto intermedio del ciclo de los ATC y un compuesto glucogénico.

1. **Valina e isoleucina:** estos aminoácidos son aminoácidos de cadena ramificada (AACR) que generan propionil-CoA, que se convierte en metilmalonil-CoA y después en succinil-CoA mediante reacciones que requieren biotina y vitamina B_{12} (fig. 20-10).
2. **Treonina:** este aminoácido se deshidrata a α-cetoglutarato, el cual se convierte en propionil-CoA y después en succinil-CoA. A continuación se genera propionil-CoA mediante el catabolismo de los aminoácidos metionina, valina, isoleucina y treonina. [Nota: la propionil-CoA también se genera a partir de la oxidación de ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono (v. pág. 193).]

G. Aminoácidos que forman acetil-coenzima A o acetoacetil-coenzima A

La leucina, la isoleucina, la lisina y el triptófano forman directamente acetil-CoA o acetoacetil-CoA sin pasar por piruvato como producto intermedio (mediante la reacción de la *piruvato deshidrogenasa;* v. pág. 109). Como ya se ha señalado anteriormente, la fenilalanina y la tirosina también generan acetoacetato durante su catabolismo (v. fig. 20-7), de modo que existe un total de 6 aminoácidos parcial o totalmente cetogénicos.

1. **Leucina:** este aminoácido tiene un metabolismo exclusivamente cetogénico, con la formación de acetil-CoA y acetoacetato (v. fig. 20-10). Las etapas iniciales del catabolismo de la leucina son similares a las de los otros ACR, la isoleucina y la valina (v. más adelante).
2. **Isoleucina:** este aminoácido es a la vez cetogénico y glucogénico, ya que su metabolismo produce acetil-CoA y propionil-CoA. Las tres primeras etapas del metabolismo de la isoleucina son similares a las etapas iniciales de la degradación de los otros AACR, valina y leucina (v. fig. 20-10).
3. **Lisina:** este aminoácido es exclusivamente cetogénico y es inusual en cuanto a que ninguno de sus grupos amino experimenta una transaminación como primera etapa del catabolismo. La lisina se convierte finalmente en acetoacetil-CoA.
4. **Triptófano:** este aminoácido es glucogénico y cetogénico, puesto que su

metabolismo produce alanina y acetoacetil-CoA. [Nota: el quinolinato procedente del catabolismo del triptófano se utiliza en la síntesis de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD; v. pág. 379).]

H. Catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada

Los AACR isoleucina, leucina y valina son aminoácidos esenciales. Al contrario que los demás aminoácidos, se metabolizan principalmente en los tejidos periféricos (en particular, en el músculo) en lugar de en el hígado. Puesto que estos 3 aminoácidos presentan una vía catabólica similar, resulta conveniente describirlos en grupo (v. fig. 20-10).

1. **Transaminación:** la transferencia de los grupos amino de los 3 AACR al α-*cetoglutarato* es catalizada por una única enzima que requiere vitamina B_6, la *aminotransferasa de* α-*aminoácidos de cadena ramificada*.
2. **Descarboxilación oxidativa:** la eliminación del grupo carboxilo de los α-cetoácidos procedentes de la leucina, la valina y la isoleucina es catalizada por un único complejo multienzimático, el *complejo deshidrogenasa de* α-*cetoácidos de cadena ramificada (DCCR)*. Este complejo utiliza pirofosfato de tiamina, ácido lipoico, dinucleótido de flavina y adenina (FAD), forma oxidada de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y CoA como coenzimas, y produce NADH. [Nota: esta reacción es similar a la conversión de piruvato en acetil-CoA mediante el *complejo piruvato deshidrogenasa (PDH)* (v. pág. 110) y la oxidación de α-cetoglutarato a succinil-CoA mediante el *complejo* α-*cetoglutarato deshidrogenasa* (v. pág. 112).] El componente de la enzima 3 (E3) es idéntico en la *DCCR,* la *PDH* y la α-*cetoglutarato deshidrogenasa*.]
3. **Deshidrogenación:** la oxidación de los productos formados en la *DCCR* produce derivados α-β insaturados de acil-CoA y $FADH_2$. Esta reacción es análoga a la deshidrogenación ligada a FAD de la β-oxidación de los ácidos grasos (v. pág. 192). [Nota: la carencia de la *deshidrogenasa* específica para isovaleril-CoA causa problemas neurológicos, y se relaciona con olor a «pies sudorosos» de los líquidos corporales.]

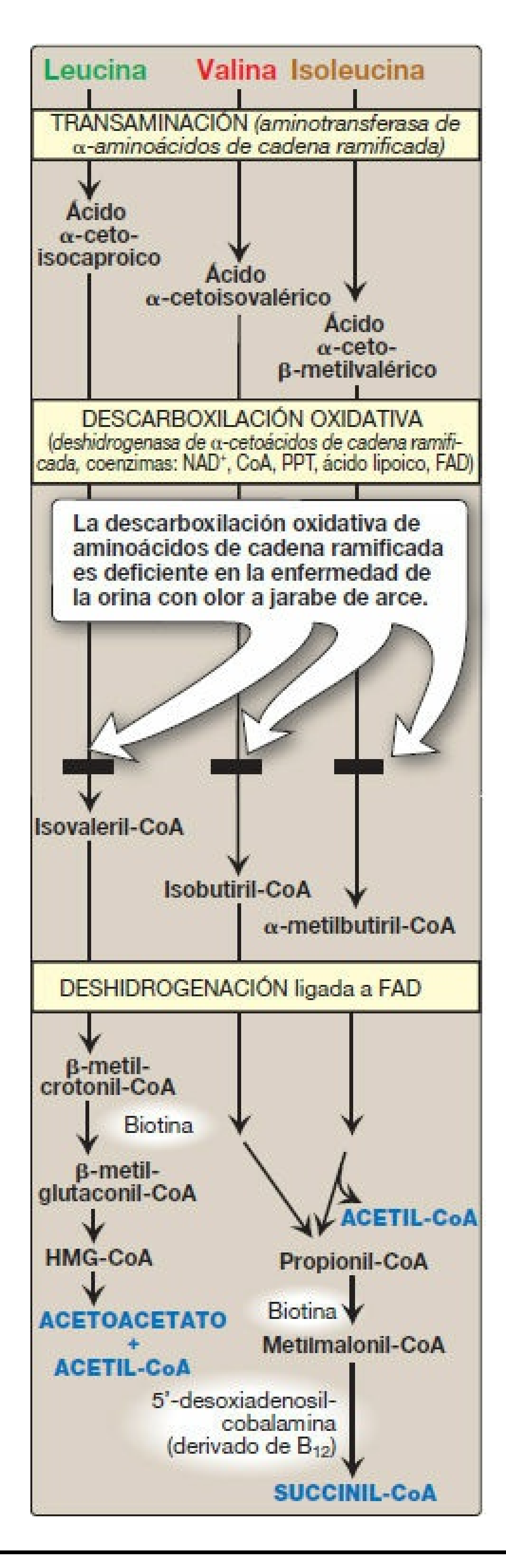


Figura 20-10 Degradación de la leucina, valina e isoleucina. [Nota: la *β-metilcrotonil-CoA carboxilasa* es una de cuatro *carboxilasas* que requieren biotina que se han visto hasta aquí. Las otras tres son *piruvato carboxilasa, acetil-CoA carboxilasa* y *propionil-CoA carboxilasa.*] CoA, coenzima A; FAD, dinucleótido de flavina y adenina; HMG, hidroximetilglutarato; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; PPT, pirofosfato de tiamina.

4. **Productos finales:** el catabolismo de la isoleucina proporciona en último extremo acetil-CoA y succinil-CoA, de modo que es cetogénica y glucogénica. La valina proporciona succinil-CoA y es glucogénica. La leucina es cetogénica, ya que se metaboliza a acetoacetato y acetil-CoA. Además, en las reacciones de descarboxilación y deshidrogenación se producen NADH y $FADH_2$, respectivamente. [Nota: el catabolismo de ACR también produce glutamina y alanina, que son enviadas a la sangre desde el músculo (v. pág. 253).]

IV. EL ÁCIDO FÓLICO EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Algunas vías sintéticas precisan la adición de grupos monocarbonados que existen en diversos estados de oxidación, incluidos formilo, metenilo, metileno y metilo. Estos grupos con un solo carbono pueden transferirse desde compuestos portadores como THF y SAM hacia estructuras específicas que están siendo sintetizadas o modificadas. Por «conjunto de unidades monocarbonadas» se entiende las unidades de un solo carbono unidas a este grupo de portadores. [Nota: el CO_2, la forma deshidratada del ácido carbónico, es transportado por la vitamina biotina, que es un grupo prostético para la mayoría de las reacciones de carboxilación, pero no se considera miembro del conjunto de unidades monocarbonadas. Anomalías en la capacidad para añadir o eliminar biotina de las *carboxilasas* provocan una carencia múltiple de *carboxilasas;* el tratamiento consiste en el aporte de complementos de biotina.]

A. Ácido fólico y metabolismo de un carbono

La forma activa del ácido fólico, el THF, se produce a partir de folato mediante la *dihidrofolato reductasa* en una reacción de dos etapas que requiere 2 moles de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH). La unidad monocarbonada transportada por el THF se une al nitrógeno N^5 o N^{10}, o a ambos. En la figura 20-11 se muestran las estructuras de los diferentes miembros de la familia del THF y sus interconversiones, e indica las fuentes de las unidades monocarbonadas y las reacciones sintéticas en las que participan los miembros específicos. [Nota: una carencia de folato se manifiesta en forma de una anemia megaloblástica debido a la menor disponibilidad de las purinas y del monofosfato de timidina necesarios para la síntesis de ADN (v. pág. 303).]

V. BIOSÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS NO ESENCIALES

Los aminoácidos no esenciales se sintetizan a partir de productos intermedios del metabolismo o, como en el caso de la tirosina y la cisteína, a partir de los aminoácidos esenciales fenilalanina y metionina, respectivamente. Las reacciones de síntesis para los aminoácidos no esenciales se describen a continuación y se resumen más adelante en la figura 20-14. [Nota: algunos aminoácidos presentes en las proteínas, como la

hidroxiprolina y la hidroxilisina (v. pág. 45), son modificados después de su incorporación en la proteína (modificación postraduccional; v. pág. 443).]

A. Síntesis a partir de α-cetoácidos

La alanina, el aspartato y el glutamato se sintetizan por transferencia de un grupo amino a los α-cetoácidos piruvato, oxalacetato y α-cetoglutarato, respectivamente. Estas reacciones de transaminación (fig. 20-12; v. también pág. 250) son las vías biosintéticas más directas. El glutamato es inusual en el sentido de que también puede sintetizarse por desaminación oxidativa inversa, catalizada por la *glutamato deshidrogenasa,* cuando los niveles de amoníaco son elevados (v. pág. 252).

Tetrahidrofolato (THF)

Formiato (de triptófano)
+ THF
Purinas
N^{10}-formil-THF

Histidina
+ THF
H_2O
N^5,N^{10}-metenil-THF

NADPH + H^+
$NADP^+$

Glicina
Serina
Formaldehído
+ THF
TMP
(de dUMP)
N^5,N^{10}-metilén-THF

NADH + H^+
NAD^+

Metionina
(de homo-
cisteína)
N^5-metil-THF

Figura 20-11 Resumen de las interconversiones y de los usos del portador tetrahidrofolato. [Nota: N^5, N^{10}-

metenil-THF también se forma a partir del 5-formimino-THF (v. fig. 20-4).] dUMP, monofosfato de desoxiuridina; TMP, monofosfato de timidina.

B. Síntesis por amidación

1. **Glutamina:** este aminoácido, que contiene un enlace amida con amoníaco en el carboxilo γ, se forma a partir de glutamato por acción de la *glutamina sintetasa* (v. fig. 19-18, pág. 256). La reacción es impulsada por la hidrólisis de ATP. Además de producir glutamina para la síntesis de proteínas, la reacción también constituye un importante mecanismo para el transporte de amoníaco en una forma no tóxica (v. pág. 256 para más información sobre el metabolismo del amoníaco).

2. **Asparagina:** este aminoácido, que contiene un enlace amida con amoníaco en el carboxilo β, se forma a partir de aspartato por acción de la *asparagina sintetasa,* usando glutamina como dador de amida. Igual que la síntesis de glutamina, la reacción requiere ATP y, presenta un equilibrio muy desplazado en dirección de la síntesis de amida.

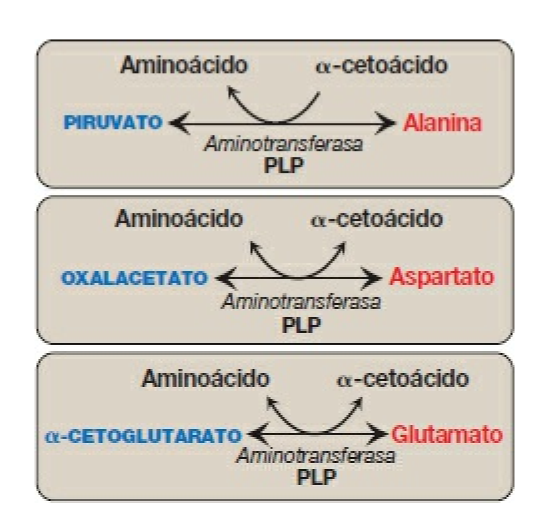


Figura 20-12 Formación de alanina, aspartato y glutamato a partir de los α-cetoácidos correspondientes. PLP, fosfato de piridoxal.

C. Prolina

El glutamato es convertido a través del glutamato semialdehído a prolina por reacciones de ciclación y reducción. [Nota: el semialdehído también puede transaminarse a ornitina.]

D. Serina, glicina y cisteína

1. **Serina:** este aminoácido proviene del 3-fosfoglicerato, un producto intermedio de la glucólisis (v. fig. 8-18, pág. 101) que primero se oxida a 3-fosfopiruvato y después se transamina a 3-fosfoserina. La serina se forma por hidrólisis del éster fosfato. La serina también puede formarse a partir de glicina por transferencia de un grupo hidroximetilo mediante la *serina hidroximetiltransferasa* utilizando N^5, N^{10}-

metilentetrahidrofolato como el dador de un carbono (v. fig. 20-6 A). [Nota: la selenocisteína (Sec), el aminoácido codificado genéticamente número 21, se sintetiza a partir de serina y selenio mientras la serina está unida al ARN de transferencia. La Sec se encuentra en varias proteínas tales como la *glutatión peroxidasa* (v. pág. 148).]

2. **Glicina:** este aminoácido se sintetiza a partir de serina por eliminación de un grupo hidroximetilo, reacción que también cataliza la *serina hidroximetiltransferasa* (v. fig. 20-6 A). THF es el aceptor de un carbono.

3. **Cisteína:** este aminoácido se sintetiza en dos reacciones consecutivas en las que se combina Hcy con serina formando cistationina, la cual, a su vez, se hidroliza a α-cetobutirato y cisteína (v. fig. 20-8). (La Hcy deriva de la metionina, como se ha descrito en la página 264.) Puesto que la metionina es un aminoácido esencial, la síntesis de cisteína sólo puede mantenerse si el aporte alimentario de metionina es adecuado.

E. Tirosina

La tirosina se forma a partir de la fenilalanina por acción de la *fenilalanina hidroxilasa.* La reacción requiere oxígeno molecular y la coenzima tetrahidrobiopterina (BH_4), que puede sintetizarse a partir de trifosfato de guanosina. Un átomo del oxígeno molecular se convierte en el grupo hidroxilo de la tirosina, y el otro átomo se reduce a agua. Durante la reacción, la BH_4 se oxida a dihidrobiopterina (BH_2). La BH_4 se regenera a partir de la BH_2 por medio de *dihidropteridina reductasa,* que requiere NADH. La tirosina, al igual que la cisteína, se forma a partir de un aminoácido esencial y, por lo tanto, sólo es no esencial cuando hay cantidades adecuadas de fenilalanina procedente de la dieta.

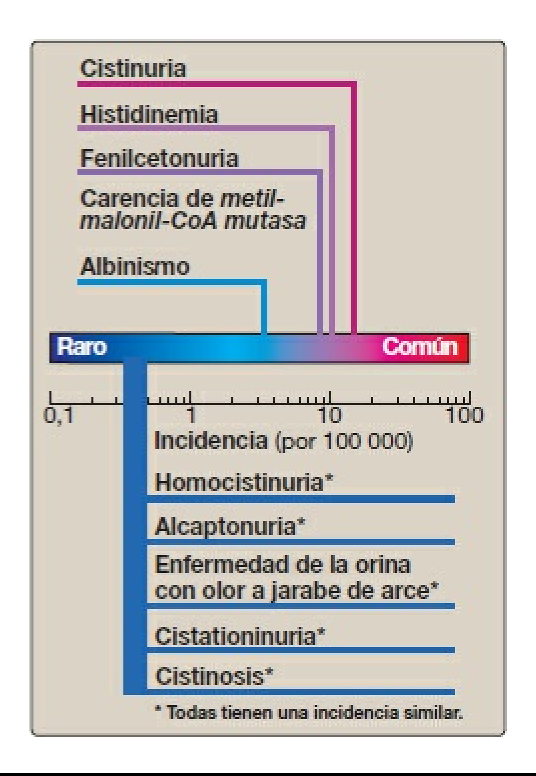


Figura 20-13 Incidencia de las enfermedades hereditarias del metabolismo de los aminoácidos. [Nota: la cistinuria es la anomalía genética más común en el transporte de los aminoácidos.]

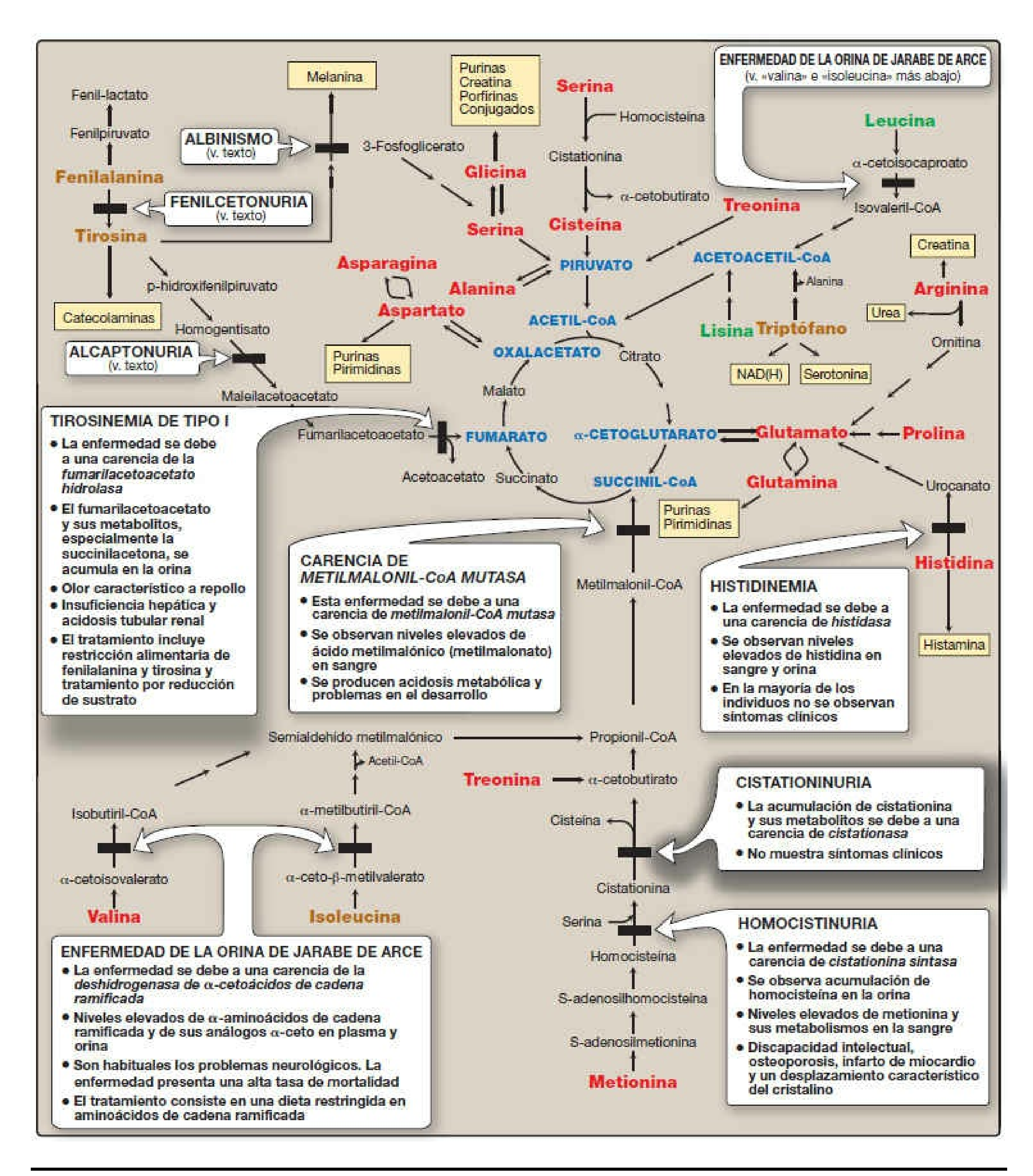


Figura 20-14 Resumen del metabolismo de los aminoácidos en seres humanos. Las carencias enzimáticas determinadas genéticamente se resumen en los recuadros blancos. Los compuestos nitrogenados derivados de aminoácidos se muestran en pequeños recuadros amarillos. La clasificación de los aminoácidos se representa en códigos de colores: **rojo,** glucogénico; **marrón,** glucogénico y cetogénico; **verde,** cetogénico. Los compuestos en **LETRAS MAYÚSCULAS AZULES** son los siete metabolitos en los que converge el metabolismo de todos los aminoácidos. CoA, coenzima A; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.

VI. ANOMALÍAS EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las anomalías congénitas del metabolismo están causadas normalmente por genes mutantes que, en general, producen proteínas anómalas, con frecuencia enzimas. Las anomalías hereditarias pueden expresarse en una pérdida total de la actividad enzimática o, con más frecuencia, en una deficiencia parcial de la actividad catalítica. Sin tratamiento, las anomalías del metabolismo de los aminoácidos provocan casi siempre discapacidad intelectual u otros defectos del desarrollo como consecuencia de una acumulación perjudicial de metabolitos. Aunque se han descrito más de 50 trastornos de este tipo, muchos son raros y su frecuencia es inferior a 1 por cada 250 000 en la mayoría de las poblaciones (fig. 20-13). Colectivamente, sin embargo, constituyen una parte muy significativa de las enfermedades genéticas pediátricas (fig. 20-14). La fenilcetonuria (FCU) es la enfermedad más importante del metabolismo de los aminoácidos, puesto que es relativamente común y responde al tratamiento alimentario.

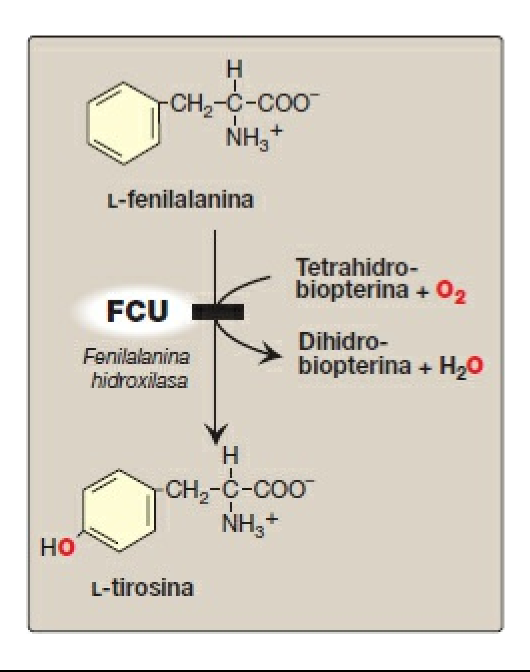


Figura 20-15 Una carencia de *fenilalanina hidroxilasa* causa la enfermedad llamada fenilcetonuria (FCU).

> Las pruebas de detección en recién nacidos para numerosos trastornos tratables, incluidos los del metabolismo de los aminoácidos, se realiza por espectrometría de masas en tándem de la sangre obtenida por la prueba del talón. Por ley, en todos los estados deben realizarse para más de 20 trastornos, y en algunos para más de 30. En todos los estados se realiza detección de la FCU.

A. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria

La FCU, causada por una carencia de la *fenilalanina hidroxilasa* (*PAH;* fig. 20-15), es el error congénito del metabolismo de los aminoácidos más común en la clínica

(incidencia de 1:15 000). Bioquímicamente se caracteriza por una acumulación de fenilalanina, que causa hiperfenilalaninemia, y una carencia de tirosina. Se trata con restricción dietética de fenilalanina. Una hiperfenilalaninemia también puede deberse a la existencia de carencias de cualquiera de las enzimas necesarias para sintetizar BH_4 o de *dihidropteridina reductasa,* que regenera BH_4 a partir de BH_2 (fig. 20-16). Estas deficiencias aumentan de forma indirecta las concentraciones de fenilalanina, puesto que la *PAH* requiere BH_4 como coenzima. La BH_4 también es necesaria para la función de la *tirosina hidroxilasa* y la *triptófano hidroxilasa,* que catalizan las reacciones que conducen a la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y las catecolaminas. La simple restricción de fenilalanina en la dieta no anula los efectos que produce la carencia de neurotransmisores sobre el SNC. El complemento con BH_4 y la terapia de reposición con L-3,4-dihidroxifenilalanina y 5-hidroxitriptófano (productos de las reacciones afectadas catalizadas por la *tirosina hidroxilasa* y la *triptófano hidroxilasa*) mejora el pronóstico clínico en estas variantes de la hiperfenilalaninemia, aunque la respuesta es impredecible.

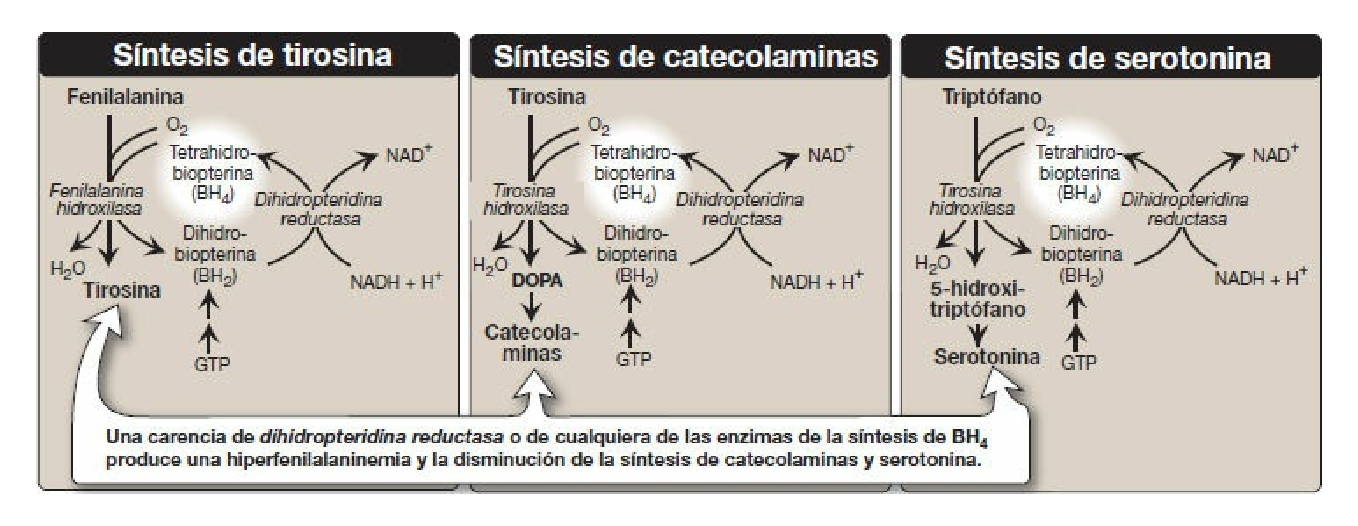


Figura 20-16 Reacciones biosintéticas en las que intervienen aminoácidos y tetrahidrobiopterina. [Nota: los aminoácidos aromáticos *hidroxilasas* utilizan BH_4 y no PLP (fosfato de piridoxal).] DOPA, 3,4-dihidroxifenilalanina; GTP, trifosfato de guanosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamina y adenina.

1. Características de la fenilcetonuria clásica:

a. Fenilalanina elevada: la fenilalanina está presente a concentraciones elevadas (10 veces lo normal) en los tejidos, el plasma y la orina. En la FCU también existen niveles altos de fenil-lactato, fenilacetato y fenilpiruvato, que normalmente no aparecen en cantidades significativas en presencia de una *PAH* funcional (fig. 20-17). Estos metabolitos confieren a la orina un olor a moho característico. [Nota: la enfermedad recibió su nombre por la presencia de fenilpiruvato, una fenilcetona, en la orina.]

b. Síntomas en el sistema nervioso central: la discapacidad intelectual grave, el

retraso en el desarrollo, la microcefalia y las convulsiones son síntomas característicos la FCU no tratada. El paciente con una FCU no tratada típicamente muestra síntomas de discapacidad intelectual a la edad de 1 año y raras veces alcanza un cociente intelectual (CI) superior a 50 (fig. 20-18). [Nota: en la actualidad, estas manifestaciones clínicas sólo se observan raramente como consecuencia de los programas de detección neonatal.]

c. **Hipopigmentación:** los pacientes con FCU sin tratar a menudo muestran una carencia pigmentaria (cabello rubio, piel clara y ojos azules). La hidroxilación de tirosina por la *tirosinasa* que requiere cobre, que es el primer paso en la formación del pigmento melanina, es inhibida en la FCU.

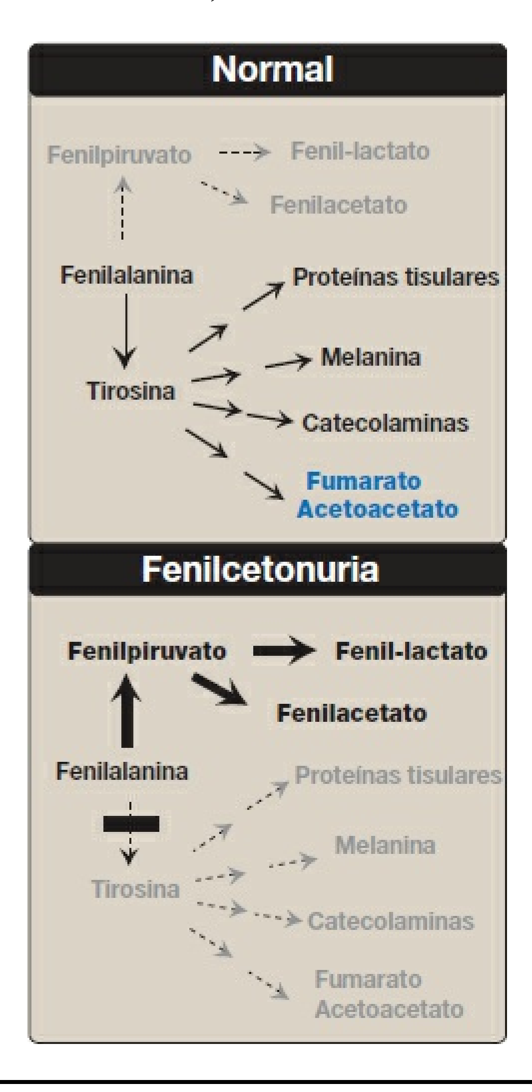


Figura 20-17 Vías del metabolismo de la fenilalanina en personas sanas y en pacientes con fenilcetonuria.

2. **Detección y diagnóstico neonatales:** el diagnóstico precoz de la FCU es importante porque la enfermedad puede tratarse con medidas dietéticas. Debido a la ausencia de síntomas neonatales, es obligatorio realizar pruebas de laboratorio que permitan detectar altos niveles de fenilalanina en sangre. Sin embargo, el lactante

con FCU a menudo presenta niveles sanguíneos normales de fenilalanina al nacer, puesto que la madre elimina el exceso de fenilalanina de la sangre de su feto afectado a través de la placenta. Pueden persistir niveles normales de fenilalanina hasta que el recién nacido haya sido expuesto durante 24 h a 48 h a una alimentación con proteínas. Por tanto, las pruebas de detección precoz se realizan normalmente después de este período para evitar falsos negativos. Para los recién nacidos con una prueba de detección selectiva positiva, el diagnóstico se confirma mediante la determinación cuantitativa de los niveles de fenilalanina.

3. **Diagnóstico prenatal:** la FCU clásica está causada por una de las 100 o más mutaciones diferentes en el gen que codifica la síntesis de *PAH.* La frecuencia de una mutación dada varía de una población a otra, y la enfermedad a menudo es heterocigótica doble (es decir, el gen de la *PAH* presenta una mutación distinta en cada alelo). Pese a esta complejidad, es posible realizar un diagnóstico prenatal (v. pág. 477).

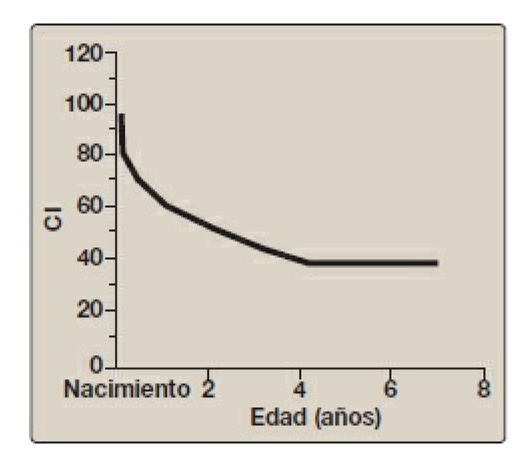


Figura 20-18 Coeficiente intelectual típico en pacientes de diferentes edades con fenilcetonuria no tratada. CI, cociente intelectual.

4. **Tratamiento:** la mayoría de las proteínas naturales contienen fenilalanina, un aminoácido esencial, y resulta imposible satisfacer las necesidades proteicas del organismo sin sobrepasar el límite de fenilalanina con una dieta normal. Por lo tanto, en los pacientes con FCU, la fenilalanina en sangre se mantiene a niveles próximos a los normales mediante la administración de preparados de aminoácidos sintéticos sin fenilalanina y complementados con algunos alimentos naturales (como frutas, verduras y ciertos cereales) seleccionados por su bajo contenido en fenilalanina. La cantidad se ajusta en función de la tolerancia del individuo, que se estima a partir de los niveles de fenilalanina en sangre. Cuanto antes se comience el tratamiento, mejor se podrá evitar el daño neurológico. Los individuos que reciben el tratamiento apropiado pueden tener una inteligencia normal. [Nota: el tratamiento debe comenzar durante los primeros 7 a 10 días de vida para prevenir el deterioro cognitivo.] Puesto que la fenilalanina es un aminoácido esencial, debe evitarse un

tratamiento exagerado que pueda bajar los niveles de fenilalanina en sangre por debajo de los normales. Los pacientes con FCU no son capaces de sintetizar tirosina a partir de fenilalanina, por lo que la tirosina se convierte en un aminoácido esencial que debe aportarse con la dieta. La suspensión de la dieta restringida en fenilalanina en la primera infancia se asocia con un bajo rendimiento en las pruebas del CI. Los pacientes adultos con FCU muestran un deterioro en la puntuación del CI tras abandonar la dieta (fig. 20-19). Por lo tanto, se recomienda restringir la fenilalanina de los alimentos durante toda la vida. [Nota: se advierte a los individuos con FCU que deben evitar el aspartamo, un edulcorante artificial que contiene fenilalanina.]

5. **Fenilcetonuria materna:** cuando una mujer con FCU que no consume una dieta baja en fenilalanina se queda embarazada, sus descendientes padecen el «síndrome de FCU materna». Los altos niveles de fenilalanina en la sangre de la madre causan microcefalia y anomalías cardíacas congénitas en el feto (la fenilalanina es teratógena). Puesto que estas respuestas de desarrollo a los altos niveles de fenilalanina se producen durante los primeros meses del embarazo, el control dietético de la fenilalanina en sangre debe comenzar antes de la concepción y debe mantenerse durante todo el embarazo.



Figura 20-19 Cambios en la puntuación del cociente de inteligencia (CI) tras suspender la dieta baja en fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria.

B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA) es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (1:185 000) en el que existe una carencia parcial o total de *DCCR,* un complejo enzimático mitocondrial que descarboxila oxidativamente leucina, isoleucina y valina (v. fig. 20-10). Estos AACR y sus α-cetoácidos correspondientes se acumulan en la sangre, provocando un efecto tóxico que interfiere en las funciones cerebrales. La enfermedad se caracteriza por problemas alimentarios, vómitos, cetoacidosis, alteraciones del tono muscular, problemas neurológicos que pueden causar coma (principalmente debido al aumento de leucina) y un olor característico a jarabe de arce en la orina causado por el aumento de

isoleucina. Si no se trata, la enfermedad es mortal. Si el tratamiento se retrasa, se produce discapacidad intelectual.

1. **Clasificación:** la expresión «enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce» abarca un tipo clásico y diversas variantes del trastorno. La forma neonatal clásica es el tipo de EOJA más común. Los leucocitos o fibroblastos cutáneos en cultivo de estos pacientes muestran escasa o ninguna actividad de la *DCCR*. Los lactantes con una EOJA clásica muestran síntomas en los primeros días de vida. Si no se diagnostica y se trata, la EOJA es letal en las primeras semanas de vida. Los pacientes con formas intermedias presentan una mayor actividad enzimática (aproximadamente un 30 % de lo normal). Los síntomas son más leves y aparecen entre la infancia y la adolescencia. Los pacientes con la variante de EOJA rara dependiente de tiamina responden a dosis elevadas de esta vitamina.
2. **Detección selectiva y diagnóstico:** igual que para la FCU, se dispone de una prueba de diagnóstico prenatal y de detección selectiva neonatal, y la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos.
3. **Tratamiento:** la EOJA se trata con una fórmula sintética sin AACR, complementada con una cantidad limitada de leucina, isoleucina y valina que permite el crecimiento y el desarrollo normales sin producir niveles tóxicos. [Nota: la concentración elevada de leucina es la causa de la afectación neurológica en la EOJA y su concentración se controla minuciosamente.] El diagnóstico precoz y el tratamiento dietético durante toda la vida son esenciales para el desarrollo normal del niño con EOJA. [Nota: los AACR constituyen una importante fuente de energía en momentos de demanda metabólica y los individuos con EOJA presentan el riesgo de descompensación durante los períodos de mayor catabolismo de proteínas.]



Figura 20-20 Paciente con albinismo oculocutáneo que presenta cejas y pestañas blancas, y los ojos que aparecen de color rojo.

C. Albinismo

El albinismo abarca un grupo de estados en los que una anomalía en el metabolismo de la tirosina provoca una producción deficitaria de melanina. Estas anomalías conducen a una ausencia parcial o total de pigmento en la piel, el cabello y los ojos. El albinismo se presenta en diferentes formas y puede heredarse de varias maneras:

autosómico recesivo (modo principal), autosómico dominante o ligado al cromosoma X. La ausencia total de pigmento en el pelo, los ojos y la piel (fig. 20-20), el albinismo oculocutáneo *tirosinasa* negativo (albinismo de tipo 1), se debe a la ausencia o insuficiencia de *tirosinasa* que requiere cobre. Es la forma más grave de la enfermedad. Además de hipopigmentación, los individuos afectados presentan defectos visuales y fotofobia (la luz solar daña sus ojos), y presentan un mayor riesgo de cáncer de piel.

D. Homocistinuria

Las homocistinurias son un grupo de trastornos que implican defectos en el metabolismo de la Hcy. Estas enfermedades de herencia autosómica recesiva se caracterizan por altos niveles de Hcy y metionina y bajos niveles de cisteína en plasma y orina. La causa más común de la homocistinuria es un defecto en la enzima *cistationina* β-*sintasa*, que convierte la Hcy en cistationina (fig. 20-21). Las personas homocigotas para la carencia de *cistationina* β-*sintasa* presentan luxación del cristalino *(ectopia lentis),* anomalías esqueléticas (dedos y extremidades largos), discapacidad intelectual, y aumento del riesgo de desarrollar trombos (formación de coágulos sanguíneos). La trombosis es la principal causa de muerte temprana en estos individuos. Los pacientes pueden responder o no a la administración oral de piridoxina (vitamina B_6), que se convierte en fosfato de piridoxal, la coenzima de la *cistationina* β-*sintasa*. En los pacientes que responden a la vitamina B_6 normalmente el inicio de síntomas clínicos es más leve y tardío cuando se compara con los pacientes que no responden a esta vitamina B_6. El tratamiento consiste en restringir la ingestión de metionina y en aportar complementos tanto de las vitaminas B_6 y B_{12} como de folato.

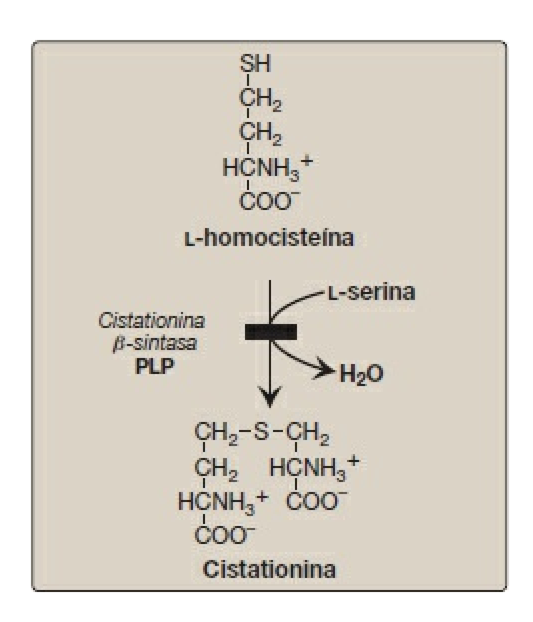


Figura 20-21 Carencia enzimática en la homocistinuria. PLP, fosfato de piridoxal.

E. Alcaptonuria

La alcaptonuria es una enfermedad metabólica poco frecuente que consiste en la carencia de la *ácido homogentísico oxidasa,* lo que produce la acumulación de ácido homogentísico, un intermediario en la vía degradativa de la tirosina (v. pág. 269). La afección presenta tres síntomas característicos: aciduria homogentísica (la orina contiene niveles elevados de ácido homogentísico, el cual, cuando se deja reposar, se oxida a un pigmento oscuro, tal como se muestra en la figura 20-22 A), artritis de las articulaciones grandes y depósito de pigmento negro (ocronosis) en el cartílago y el tejido colagenoso (fig. 20-22 B). Los pacientes con alcaptonuria generalmente son asintomáticos hasta los 40 años, aproximadamente. La coloración oscura de los pañales puede ser indicativa de la enfermedad en los lactantes, pero normalmente no se presentan síntomas hasta más tarde. Las dietas bajas en fenilalanina y tirosina reducen los niveles de ácido homogentísico y disminuyen la cantidad de pigmento depositado en los tejidos corporales. Aunque la alcaptonuria no es potencialmente mortal, la artritis asociada puede conducir a una minusvalía grave.

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los aminoácidos cuyo catabolismo proporciona **piruvato** o uno de los **productos intermedios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos** se denominan **glucogénicos** (fig. 20-23). Pueden dar lugar a la formación neta de **glucosa** en el **hígado** y los **riñones.** Los aminoácidos únicamente glucogénicos son la glutamina, el glutamato, la prolina, la arginina, la histidina, la alanina, la serina, la glicina, la cisteína, la metionina, la valina, la treonina, el aspartato y la asparagina. Los aminoácidos cuyo catabolismo proporciona **acetoacetato** o uno de sus precursores, **acetil-CoA** o **acetoacetil-CoA,** se denominan **cetogénicos.** La leucina y la lisina son exclusivamente cetogénicas. La tirosina, la fenilalanina, el triptófano y la isoleucina son cetogénicos y glucogénicos. Los **aminoácidos no esenciales** pueden sintetizarse a partir de productos metabólicos intermedios o a partir de los esqueletos carbonados de aminoácidos esenciales. Los **aminoácidos esenciales** han de obtenerse de la **dieta.** Son la histidina, metionina, treonina, valina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, leucina y lisina. La **fenilcetonuria (FCU)** está causada por una **carencia** de ***fenilalanina hidroxilasa (PAH),*** la enzima que convierte fenilalanina en tirosina. Una **hiperfenilalaninemia** también la pueden causar deficiencias en las enzimas que sintetizan o regeneran la coenzima para *PAH,* **tetra-hidrobiopterina.** Los pacientes con FCU no tratados tienen discapacidad intelectual grave, retraso en el desarrollo, microcefalia, convulsiones, y un olor característico de la orina. El tratamiento consiste en controlar la fenilalanina en la dieta. La tirosina se convierte en un componente dietético esencial para las personas con FCU. La **enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce** se debe a una **carencia** parcial o completa de la ***deshidrogenasa de α-cetoácido de cadena ramificada,*** la enzima que descarboxila la **leucina,** la **isoleucina** y la **valina.** Los síntomas son problemas para comer, vómitos,

cetoacidosis, alteraciones del tono muscular y un olor dulzón característico de la orina. Si no se trata, la enfermedad causa problemas neurológicos que provocan la muerte. El tratamiento requiere un control de la leucina, la isoleucina y la valina procedentes de la dieta. Otras enfermedades genéticas importantes relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos son el **albinismo,** la **homocistinuria,** la **carencia** de la ***metilmalonil-CoA mutasa,*** la **alcaptonuria,** la **histidinemia,** la **tirosinemia** y la **cistationinuria.**



Figura 20-22 Paciente con alcaptonuria. **A.** Orina. **B.** Vértebras.

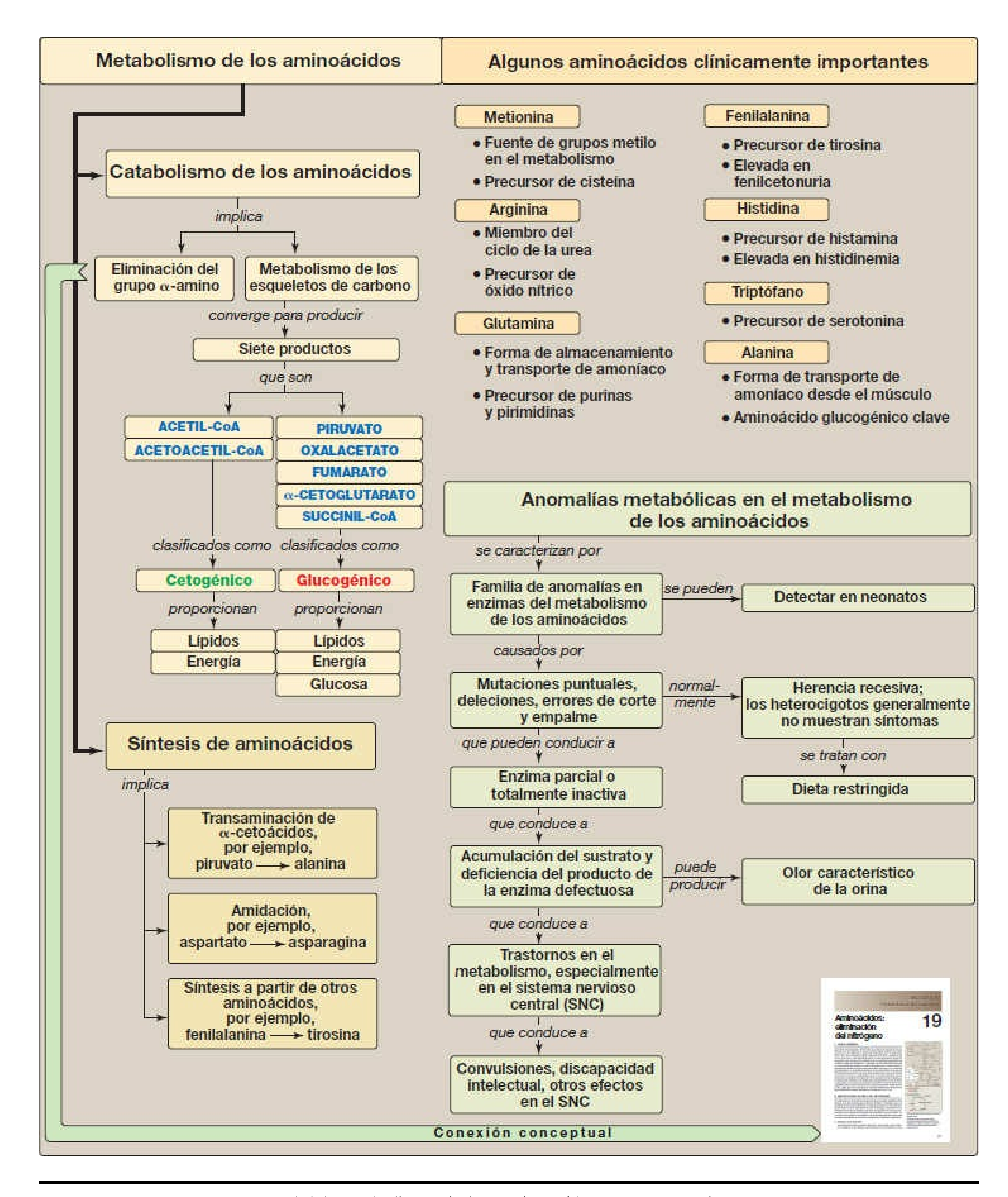


Figura 20-23 Mapa conceptual del metabolismo de los aminoácidos. CoA, coenzima A.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

Para las preguntas 20.1-20.3, hay que hacer corresponder la enzima deficiente con el signo clínico o prueba analítica asociados en la orina.

A. Pigmentación negra del cartílago.
B. Olor parecido a la col de los fluidos corporales.
C. Cristales de cistina en la orina.
D. Pelo blanco, ojos de color rojo.
E. Aumento de los aminoácidos de cadena ramificada.
F. Aumento de la homocisteína.
G. Aumento de la metionina.
H. Aumento de la fenilalanina.

Respuestas correctas = F, A, D. Una carencia de cistiationina β-sintasa procedente de la degradación de metionina produce un aumento de homocisteína. Una carencia de ácido homogentísico oxidasa procedente de la degradación de tirosina produce un aumento del ácido homogentísico, que forma un pigmento negro que se deposita en el tejido conjuntivo. Una carencia de tirosinasa produce una menor formación de melanina a partir de tirosina en la piel, el pelo y los ojos. El olor a col es característico de la carencia de isovaleril-coenzima A deshidrogenasa. Los cristales de cistina en la orina se observan en presencia de cistinuria, una alteración en la absorción renal e intestinal. El aumento de los aminoácidos de cadena ramificada es habitual en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, el aumento de metionina se observa cuando hay alteraciones en el metabolismo de la homocisteína, y el aumento de fenilalanina es característico de la fenilcetonuria.

20.1 Cistiationina β-sintasa.

20.2 Ácido homogentísico oxidasa.

20.3 Tirosinasa.

20.4 Un bebé de una semana, que nació en casa en una zona rural, presenta fenilcetonuria clásica no detectada. ¿Qué afirmación sobre este bebé y/o su tratamiento es correcta?

A. Debería iniciarse de inmediato una dieta sin fenilalanina.
B. Se recomendaría un tratamiento dietético hasta llegar a la edad adulta.
C. Se requieren complementos de vitamina B_6.
D. La tirosina es un aminoácido esencial.

Respuesta correcta = D. En pacientes con fenilcetonuria, no puede sintetizarse tirosina a partir de fenilalanina y, en consecuencia, ésta pasa a ser esencial y debe administrarse junto con la dieta. Debe controlarse la fenilalanina de la dieta pero no

puede eliminarse por completo porque es un aminoácido esencial. El tratamiento dietético debe empezar durante los primeros 7-10 días de vida para evitar la discapacidad intelectual, y se recomienda restringir la fenilalanina durante toda la vida para evitar el deterioro cognitivo. Además, la concentración elevada de fenilalanina es teratógena en un feto en desarrollo.

20.5 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relacionadas con los aminoácidos es correcta?

A. La alanina es cetogénica.

B. Los aminoácidos catabolizados a acetil-coenzima A son glucogénicos.

C. Los aminoácidos de cadena ramificada se catabolizan principalmente en el hígado.

D. La cisteína es esencial para los sujetos que consumen una dieta muy limitada en metionina.

Respuesta correcta = D. La metionina es el precursor de la cisteína, que pasa a ser esencial si la metionina se ve muy limitada. La alanina es el primer aminoácido glucogénico. La acetil-CoA no puede utilizarse para la síntesis neta de glucosa. Los aminoácidos catabolizados a acetil-CoA son cetogénicos. Los aminoácidos de cadena ramificada se catabolizan principalmente en el músculo esquelético.

20.6 En un individuo con la forma deficiente de enzima 3 de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, ¿por qué la acidosis láctica sería un hallazgo esperado?

Los tres complejos α-cetoácido deshidrogenasa (piruvato deshidrogenasa [PDH], α-cetoglutarato deshidrogenasa y deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada [DCCR]) tienen una enzima 3 (E3) (dihidrolipoil deshidrogenasa) en común. En la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, además de los aminoácidos de cadena ramificada y de sus derivados de α-cetoácidos que se acumulan debido a la menor actividad de la DCCR, el lactato también aumenta a causa de la menor actividad de la PDH.

20.7 En contraposición al fosfato de piridoxal derivado de la vitamina B_6 requerido en la mayor parte de reacciones enzimáticas en las que intervienen aminoácidos, ¿qué coenzima requieren las hidroxilasas de aminoácidos aromáticos?

La tetrahidrobiopterina, sintetizada a partir de trifosfato de guanosina, es la coenzima requerida.

Conversión de los aminoácidos en productos especializados

21

I. VISIÓN GENERAL

Además de servir como unidades estructurales para las proteínas, los aminoácidos son precursores de muchos compuestos que contienen nitrógeno con funciones fisiológicas importantes (fig. 21-1). Estas moléculas son las porfirinas, los neurotransmisores, las hormonas, las purinas y las pirimidinas.

II. METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

Las porfirinas son compuestos cíclicos que se unen fácilmente a iones metálicos, habitualmente hierro ferroso (Fe^{2+}) o férrico (Fe^{3+}). La metaloporfirina más frecuente en los seres humanos es el hemo, que está constituido por un Fe^{2+} coordinado en el centro de un anillo tetrapirrol de la protoporfirina IX (v. pág. 280). El hemo es el grupo prostético de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos, el sistema *citocromo P450 (CYP) monooxigenasa,* la *catalasa,* la *óxido nítrico sintasa* y la *peroxidasa*. Estas hemoproteínas se sintetizan y se degradan rápidamente. Por ejemplo, se sintetizan 6 g a 7 g de hemoglobina cada día para reemplazar al hemo perdido a través del recambio normal de eritrocitos. La síntesis y la degradación simultáneas de las porfirinas asociadas y el reciclado de los iones de hierro unidos se coordina con el recambio metabólico de hemoproteínas.

A. Estructura de las porfirinas

Las porfirinas son moléculas cíclicas formadas por la unión de 4 anillos pirrol a través de puentes de metenilo (fig. 21-2). Tres características estructurales de estas moléculas son importantes para entender su importancia médica.

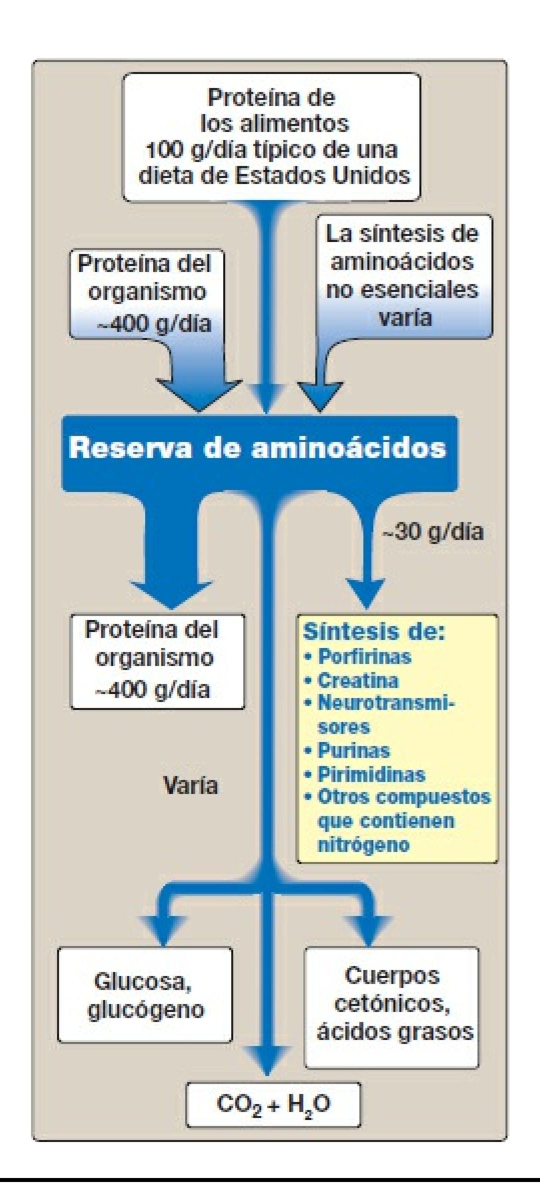


Figura 21-1 Los aminoácidos como precursores de compuestos que contienen nitrógeno.

1. **Cadenas laterales:** las diferentes porfirinas varían en la naturaleza de sus cadenas laterales que están unidas a cada uno de los 4 anillos pirrol. Las uroporfirinas contienen cadenas laterales de acetato ($–CH_2–COO^-$) y de propionato ($–CH_2–CH_2–COO^-$), las coproporfirinas contienen grupos metilo ($–CH_3$) y propionato, y la protoporfirina IX (y el hemo) contiene grupos vinilo ($–CH{=}CH_2$), metilo y propionato. [Nota: los grupos metilo y vinilo se producen por descarboxilación de las cadenas laterales de acetato y propionato, respectivamente.]
2. **Distribución de las cadenas laterales:** las cadenas laterales de las porfirinas pueden ordenarse alrededor del núcleo tetrapirrol de cuatro maneras diferentes, designadas por medio de los números romanos I a IV. Sólo las porfirinas de tipo III, que contienen una sustitución asimétrica en el anillo D (v. fig. 21-2), son fisiológicamente importantes en los seres humanos. [Nota: la protoporfirina IX es un

miembro de la serie de tipo III.]



Figura 21-2 Estructuras de la uroporfirina I y la uroporfirina III.

3. **Porfirinógenos:** estos precursores de las porfirinas (p. ej., el uroporfirinógeno) existen en una forma incolora, químicamente reducida, y sirven como productos intermedios entre el porfobilinógeno y las protoporfirinas oxidadas –coloreadas– en la biosíntesis del hemo.

B. Biosíntesis del hemo

Los sitios más importantes de biosíntesis del hemo son el hígado, que sintetiza una serie de hemoproteínas (particularmente proteínas del *CYP*) y las células de la médula ósea productoras de eritrocitos, que son activas en la biosíntesis de la hemoglobina. [Nota: más del 85 % de toda la síntesis de hemo ocurre en tejido hematopoyético.] En el hígado, la velocidad de síntesis del hemo es muy variable; responde a las alteraciones en las reservas del hemo celular causadas por demandas fluctuantes para hemoproteínas. En cambio, la síntesis del hemo en las células eritroides es relativamente constante y coincide con la velocidad de síntesis de la globina. La reacción inicial y las tres últimas etapas en la formación de las porfirinas tienen lugar en las mitocondrias, mientras que las etapas intermedias de la vía biosintética tienen lugar en el citosol (v. fig. 21-8). [Nota: los eritrocitos maduros carecen de mitocondrias y son incapaces de sintetizar el hemo.]

1. **Formación del ácido Δ -aminolevulínico:** todos los átomos de carbono y nitrógeno de la molécula de porfirina son proporcionados por la glicina (un aminoácido no esencial) y succinil-coenzima A (un intermediario del ciclo del ácido cítrico), que se condensan para formar el ácido δ-aminolevulínico (ALA) en una reacción catalizada por la *ALA sintasa (ALAS)* (fig. 21-3). Esta reacción necesita fosfato de piridoxal (PLP) como coenzima y es la etapa determinante y que controla la velocidad en la biosíntesis de las porfirinas. [Nota: existen dos isoformas de *ALAS,* 1 y 2, producidas por distintos genes cada una y controladas por diferentes mecanismos. La *ALAS1* se halla en todos los tejidos mientras que la *ALAS2* es específica de los tejidos eritroides. Las mutaciones con pérdida de función en *ALAS2* dan por resultado anemia sideroblástica ligada a X.]

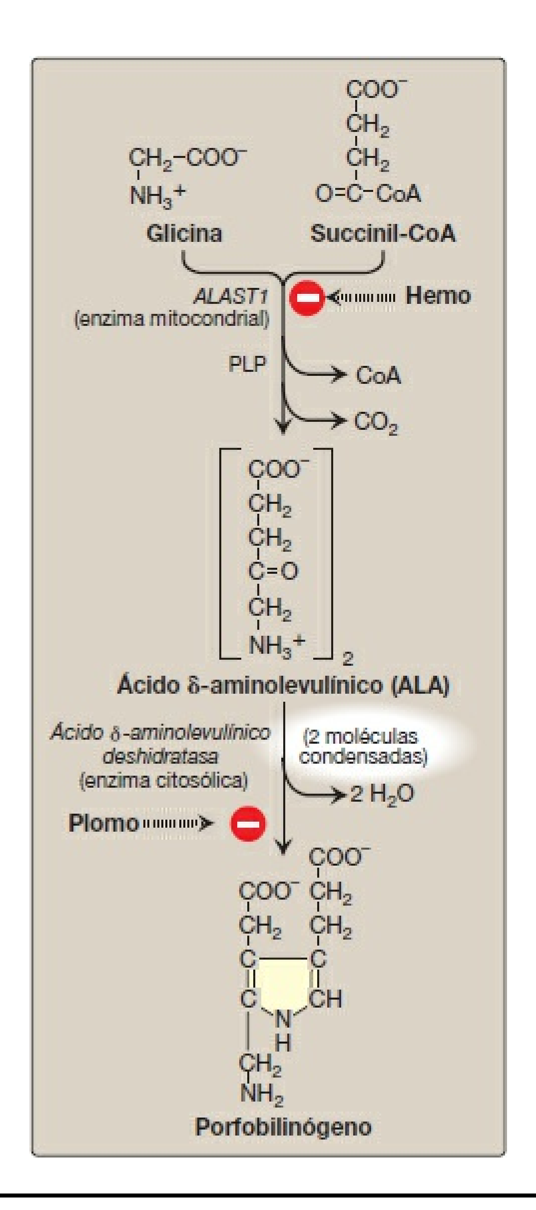


Figura 21-3 Vía de la síntesis de las porfirinas: formación del porfobilinógeno. *ALAS, ácido δ-aminolevulínico sintasa;* CoA, coenzima A; PLP, fosfato de piridoxal *(Continúa en las figs. 21-4 y 21-5).*

a. **Efecto del hemo (hemina):** cuando la producción de porfirinas excede la disponibilidad de las apoproteínas necesarias, se acumula el hemo y se convierte en hemina por oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+}. La hemina disminuye la cantidad (y por tanto la actividad) de la *ALAS1* reprimiendo la transcripción de su gen, aumentando la degradación de su ARN mensajero y disminuyendo el transporte de la enzima a la mitocondria. [Nota: en las células eritroides, la *ALAS2* está bajo el control de la disponibilidad de hierro intracelular.]

b. **Efecto de los fármacos:** la administración de cualquiera de una larga serie de fármacos provoca un aumento significativo en la actividad *ALAS1* hepática. Estos fármacos son metabolizados por el sistema *monooxigenasa del CYP microsómico,* un sistema de hemoproteína *oxidasa* que se encuentra en el hígado (v. pág. 149). En respuesta a estos fármacos aumenta la síntesis de las proteínas

del *CYP,* lo que induce un aumento del consumo del hemo, un componente de estas proteínas. Esto, a su vez, causa una disminución en la concentración de hemo en las células del hígado. La disminución de las concentraciones intracelulares de hemo induce un aumento en la síntesis de la *ALAS1* y promueve un aumento correspondiente en la síntesis de ALA.

2. **Formación del porfobilinógeno:** la condensación de 2 moléculas de ALA para formar el porfobilinógeno por acción de la *ALA deshidratasa* que contiene cinc *(porfobilinógeno sintasa)* es extremadamente sensible a la inhibición por iones de metales pesados (p. ej., plomo), que sustituye al cinc (v. fig. 21-3). Esta inhibición es, en parte, responsable de la elevación del ALA y de la anemia que se observa en el envenenamiento con plomo.
3. **Formación del uroporfirinógeno:** la condensación de 4 porfobilinógenos produce el tetrapirrol lineal hidroximetilbilano, que se cicla e isomeriza por medio de la *uroporfirinógeno III sintasa* para producir el uroporfirinógeno III asimétrico. Este tetrapirrol cíclico experimenta la descarboxilación de sus grupos acetato y genera coproporfirinógeno III (fig. 21-4). Estas reacciones tienen lugar en el citosol.
4. **Formación del hemo:** el coproporfirinógeno III entra en la mitocondria y dos cadenas laterales de propionato se descarboxilan por medio de la *coproporfirinógeno III oxidasa* a grupos vinilo para generar el protoporfirinógeno IX, que se oxida a protoporfirina IX. La introducción del hierro (como Fe^{2+}) en la protoporfirina IX puede ser un proceso espontáneo, pero su velocidad aumenta por acción de la *ferroquelatasa,* una enzima que, como la *ALA deshidratasa,* es inhibida por el plomo (fig. 21-5).

C. Porfirias

Las porfirias son defectos hereditarios (u ocasionalmente adquiridos) poco frecuentes de la síntesis del hemo que provocan un aumento de la acumulación y la excreción de las porfirinas o de sus precursores (v. fig. 21-8). [Nota: con pocas excepciones las porfirias se heredan como trastornos autosómicos dominantes.] Cada porfiria da lugar a la acumulación de un único patrón de productos intermedios causada por la carencia de una enzima en la vía sintética del hemo. [Nota: el término «porfiria» se refiere al color rojo azulado causado por las porfirinas pigmentoides en la orina de algunos pacientes con defectos en la síntesis del hemo.]

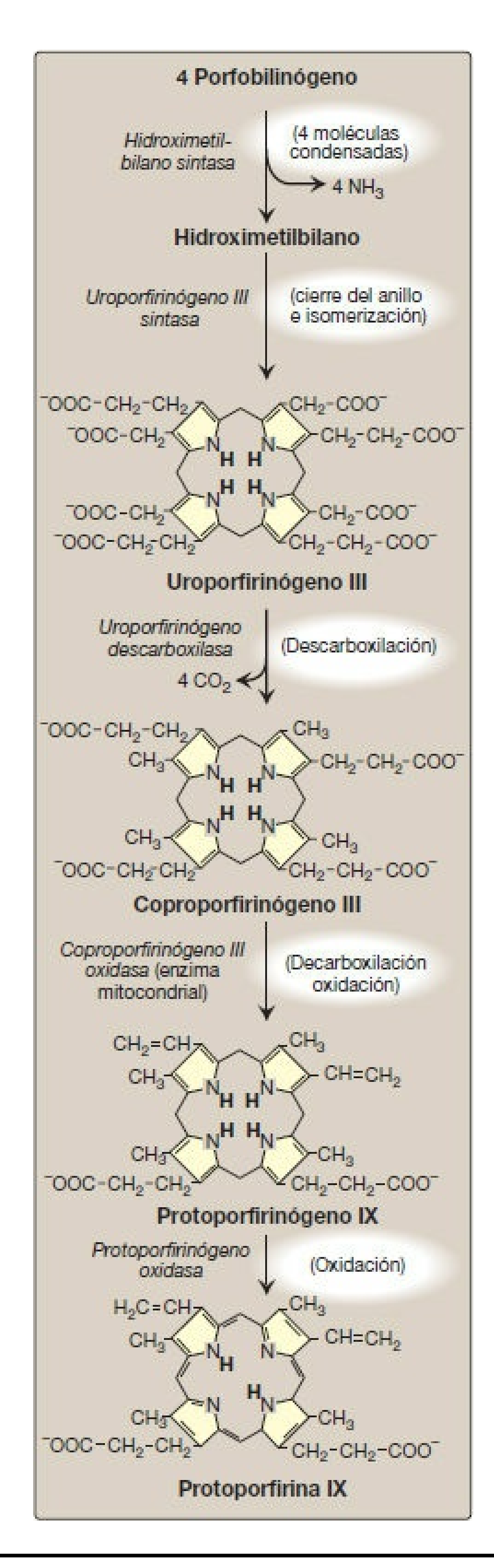


Figura 21-4 *(Cont. de la fig. 21-3)* Vía de la síntesis de las porfirinas: formación de la protoporfirina IX. [Nota: la deficiencia de *uroporfirinógeno III sintasa* impide la isomerización, lo cual da como resultado la producción de porfirina de tipo I.]

1. **Manifestaciones clínicas:** las porfirias se clasifican como eritropoyéticas o hepáticas dependiendo de si la carencia enzimática se presenta en las células eritropoyéticas de la médula ósea o en el hígado. Las porfirias hepáticas pueden a su vez clasificarse en agudas o crónicas. En general, las personas con una carencia enzimática previa a la síntesis de los tetrapirroles presentan signos abdominales y neuropsiquiátricos, mientras que quienes tienen defectos enzimáticos que inducen la acumulación de los productos intermedios del tetrapirrol presentan fotosensibilidad (es decir, picor en la piel [prurito], que se les quema cuando queda expuesta a la luz visible). [Nota: la fotosensibilidad es resultado de la oxidación de porfirinógenos incoloros a porfirinas coloreadas; éstas son moléculas fotosensibilizadoras que se piensa participan en la formación de radicales superóxido a partir del oxígeno. Estas especies reactivas de oxígeno pueden causar daño oxidativo a las membranas y provocan la liberación de enzimas destructoras desde los lisosomas.]

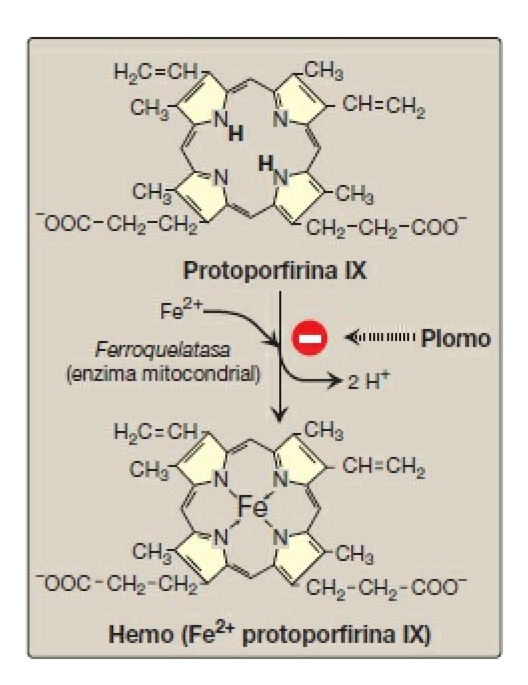


Figura 21-5 *(Cont. de la fig. 21-4)* Vía de la síntesis de las porfirinas: formación del hemo. Fe^{2+}, hierro ferroso.

a. **Porfiria crónica:** la porfiria cutánea tardía, la porfiria más común, es una enfermedad crónica del hígado. La enfermedad está asociada con una carencia de la *uroporfirinógeno descarboxilasa,* pero la expresión clínica de la carencia enzimática está influida por varios factores, como la sobrecarga hepática de hierro, la exposición a la luz solar, la ingestión de alcohol, la estrogenoterapia y la presencia de hepatitis B o C o infecciones por el VIH. El inicio clínico se produce normalmente durante la cuarta o quinta década de la vida. La acumulación de las porfirinas induce los síntomas cutáneos (fig. 21-6), así como la formación de una orina de color rojo a marrón a la luz natural (fig. 21-7) y de color rosa a rojo bajo la luz fluorescente.

b. Porfirias hepáticas agudas: las porfirias hepáticas agudas (carencia de *ALA deshidratasa,* porfiria, porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria y porfiria variegata) se caracterizan por ataques agudos de síntomas gastrointestinales, neuropsiquiátricos y motores que pueden acompañarse de fotosensibilidad. Las porfirias que inducen una acumulación del ALA y el porfobilinógeno, como la porfiria aguda intermitente, causan dolor abdominal y trastornos neuropsiquiátricos, que van de ansiedad al delirio. Los síntomas de las porfirias hepáticas agudas se desencadenan frecuentemente por el uso de fármacos como los barbitúricos y el etanol, que inducen la síntesis del sistema microsómico de oxidación de fármacos del *CYP*, que contiene hemo. Esto disminuye aún más la cantidad del hemo disponible, lo que, a su vez, promueve un aumento de la síntesis de la *ALAS1.*

c. Porfirias eritropoyéticas: las porfirias eritropoyéticas crónicas (porfiria eritropoyética congénita y protoporfiria eritropoyética) se caracterizan por la aparición de exantemas y ampollas cutáneas en la primera infancia. [Nota: los pacientes con protoporfiria eritropoyética también corren el riesgo de sufrir una enfermedad hepatobiliar.]



Figura 21-6 Erupciones cutáneas en un paciente con porfiria cutánea tardía.

2. Aumento de la actividad de la ácido Δ-aminolevulínico sintasa: una característica común de las porfirias es una disminución de la síntesis del hemo. En el hígado, el hemo funciona normalmente como un represor del gen de la *ALAS1.* Por consiguiente, la ausencia de este producto final provoca un aumento en la síntesis de la *ALAS1* (desrepresión). Esto causa un aumento de la síntesis de los productos intermedios que se produce antes del bloqueo genético. La acumulación de estos productos tóxicos es la fisiopatología principal de las porfirias.

3. Tratamiento: durante los ataques de porfiria aguda, los pacientes necesitan atención médica, en particular tratamiento para el dolor y los vómitos. La intensidad de los síntomas agudos de las porfirias se puede disminuir mediante la inyección intravenosa de hemina y glucosa, que reduce la síntesis de *ALAS1.* En las porfirias con fotosensibilidad, también resulta útil protegerse de la luz solar, la ingestión de β-caroteno (un quelante de radicales libres) y la flebotomía.



Figura 21-7 Orina de un paciente con porfiria cutánea tardía *(derecha)* y de un paciente con excreción normal de porfirinas *(izquierda)*.

booksmedicos.org

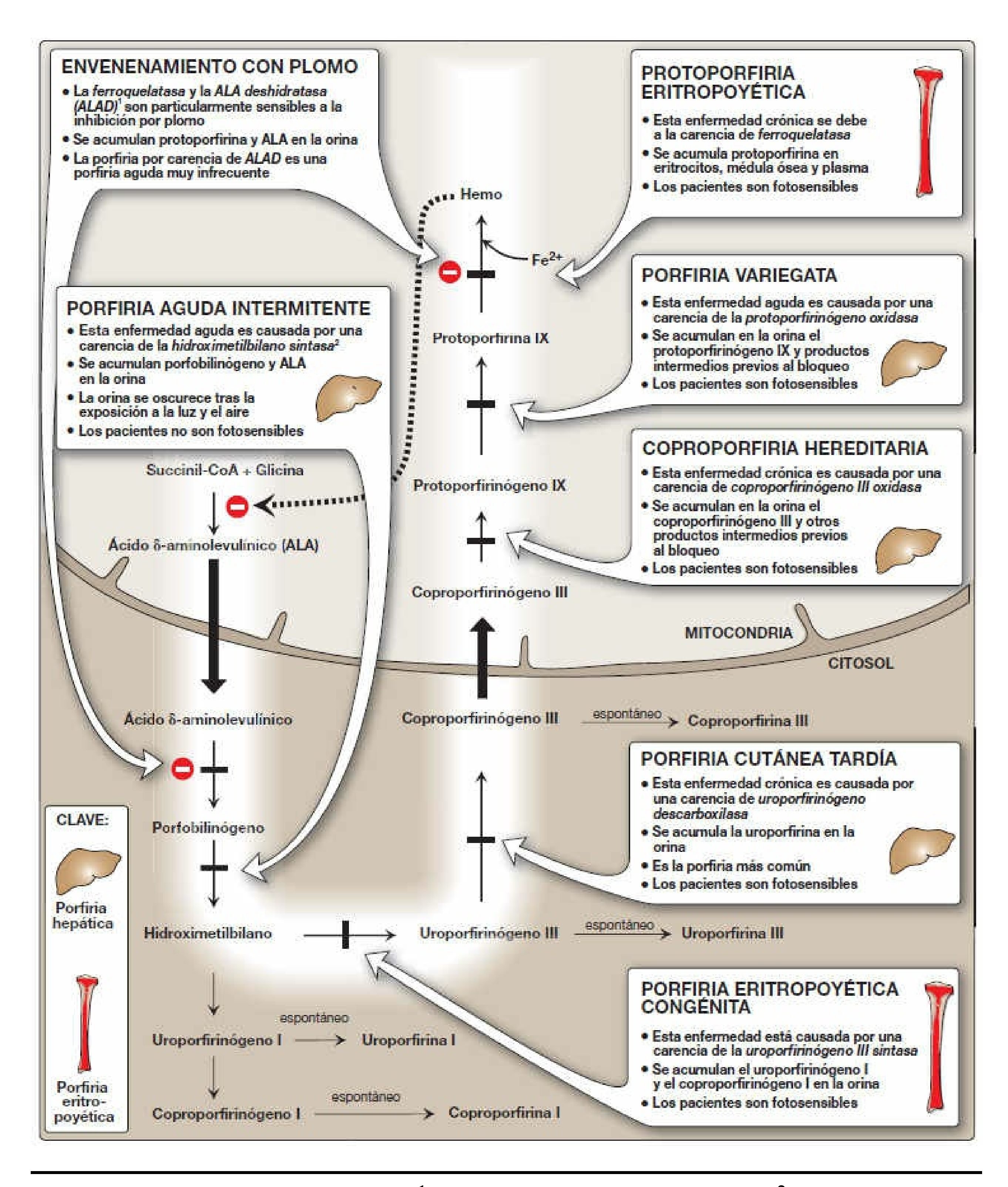


Figura 21-8 Resumen de la síntesis del hemo.[1]También llamada *porfobilinógeno sintasa.*[2]También llamada *porfobilinógeno desaminasa.* [Nota: se desconocen las carencias de *ALA sintasa-1 (ALAS1).* Las carencias de *ALAS2* provocan una anemia, no una porfiria.]

D. Degradación del hemo

Tras aproximadamente 120 días en la circulación, los eritrocitos son captados y

degradados por el sistema reticuloendotelial, particularmente en el hígado y en el bazo (fig. 21-9). Aproximadamente, el 85 % del hemo destinado a la degradación proviene de los eritrocitos. El resto procede de la degradación de hemoproteínas distintas de la hemoglobina.

1. **Formación de la bilirrubina:** la primera etapa en la degradación del hemo está catalizada por el sistema microsómico de la *hemo oxigenasa* de las células reticuloendoteliales. En presencia de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina y de O_2, la enzima cataliza tres oxigenaciones sucesivas que provocan la apertura del anillo de porfirina (que convierte el hemo cíclico en biliverdina lineal), la producción de monóxido de carbono (CO) y la liberación de Fe^{2+} (v. fig. 21-9). [Nota: el CO tiene una función biológica como molécula de señalización y antiinflamatorio.] La biliverdina (un pigmento de color verde) se reduce para formar la bilirrubina, de color rojo anaranjado. La bilirrubina y sus derivados se denominan colectivamente pigmentos biliares. [Nota: los colores cambiantes de un hematoma reflejan el patrón variable de productos intermedios que se producen durante la degradación del hemo.]

> La bilirrubina, única de los mamíferos, parece funcionar a concentraciones bajas como un antioxidante. Para realizar esta función se oxida a biliverdina, que a continuación se reduce por acción de la *biliverdina reductasa* y regenera la bilirrubina.

2. **Captación de la bilirrubina por el hígado:** la bilirrubina es sólo ligeramente soluble en el plasma y, por consiguiente, se transporta al hígado unida de manera no covalente a la albúmina. [Nota: ciertos fármacos aniónicos, como los salicilatos y las sulfamidas, pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina permitiendo que la primera entre en el sistema nervioso central (SNC). Esto causa un posible daño neuronal en los lactantes (v. pág. 285).] La bilirrubina se disocia de la molécula transportadora de albúmina, entra en el hepatocito por difusión facilitada, y se une a las proteínas intracelulares, en particular a la proteína ligandina.
3. **Formación de diglucurónido de bilirrubina:** en el hepatocito aumenta la solubilidad de la bilirrubina por la unión de 2 moléculas de ácido glucurónico produciéndose glucurónido de bilirrubina. [Nota: este proceso se denomina conjugación.] La reacción está catalizada por la *bilirrubina UDP-glucuroniltransferasa* microsómica *(bilirrubina UGT),* que utiliza difosfato de uridina (UDP) y ácido glucurónico como dador de glucuronato. [Nota: grados variables de deficiencia de *bilirrubina UGT* provocan los síndromes de Crigler-Najjar I y II y el síndrome de Gilbert; el Crigler-Najjar I es la deficiencia más grave.]
4. **Secreción de la bilirrubina en la bilis:** el diglucurónido de bilirrubina (bilirrubina

conjugada [BC]) es transportada activamente contra un gradiente de concentración al interior de los canalículos biliares y luego a la bilis. Esta etapa dependiente de energía y limitante de la velocidad es susceptible de deterioro en la enfermedad hepática. [Nota: una carencia de la proteína necesaria para transportar la BC fuera del hígado provoca el síndrome de Dubin-Johnson.] La bilirrubina no conjugada (BNC) normalmente no se secreta.

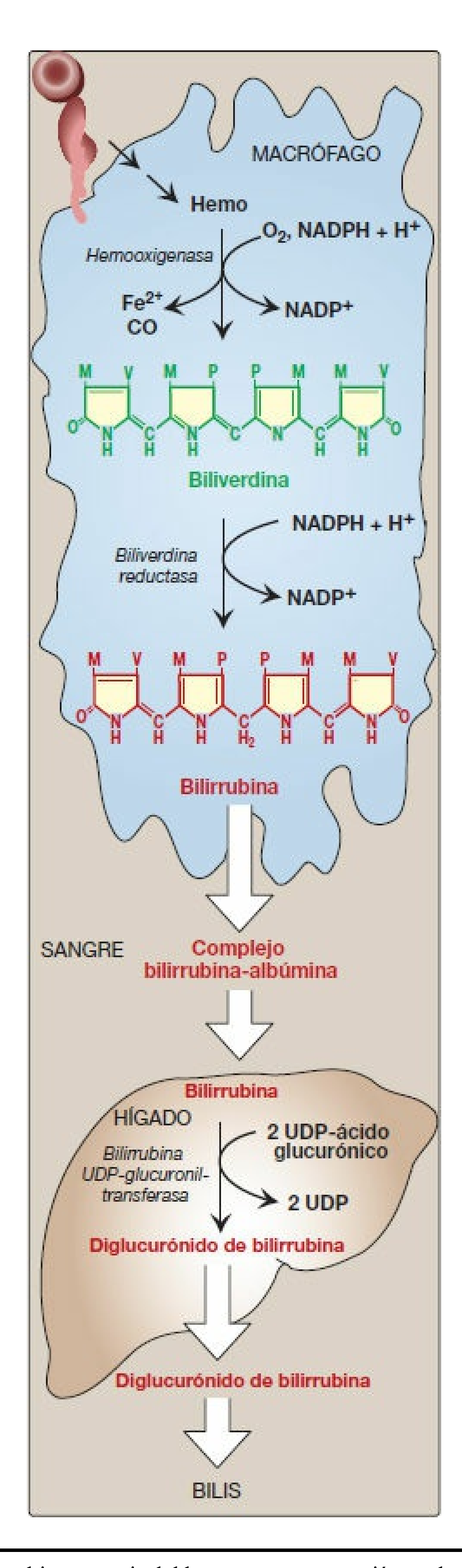


Figura 21-9 Formación de la bilirrubina a partir del hemo y su conversión a glucurónido de bilirrubina. CO,

monóxido de carbono; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; UDP, difosfato de uridina.

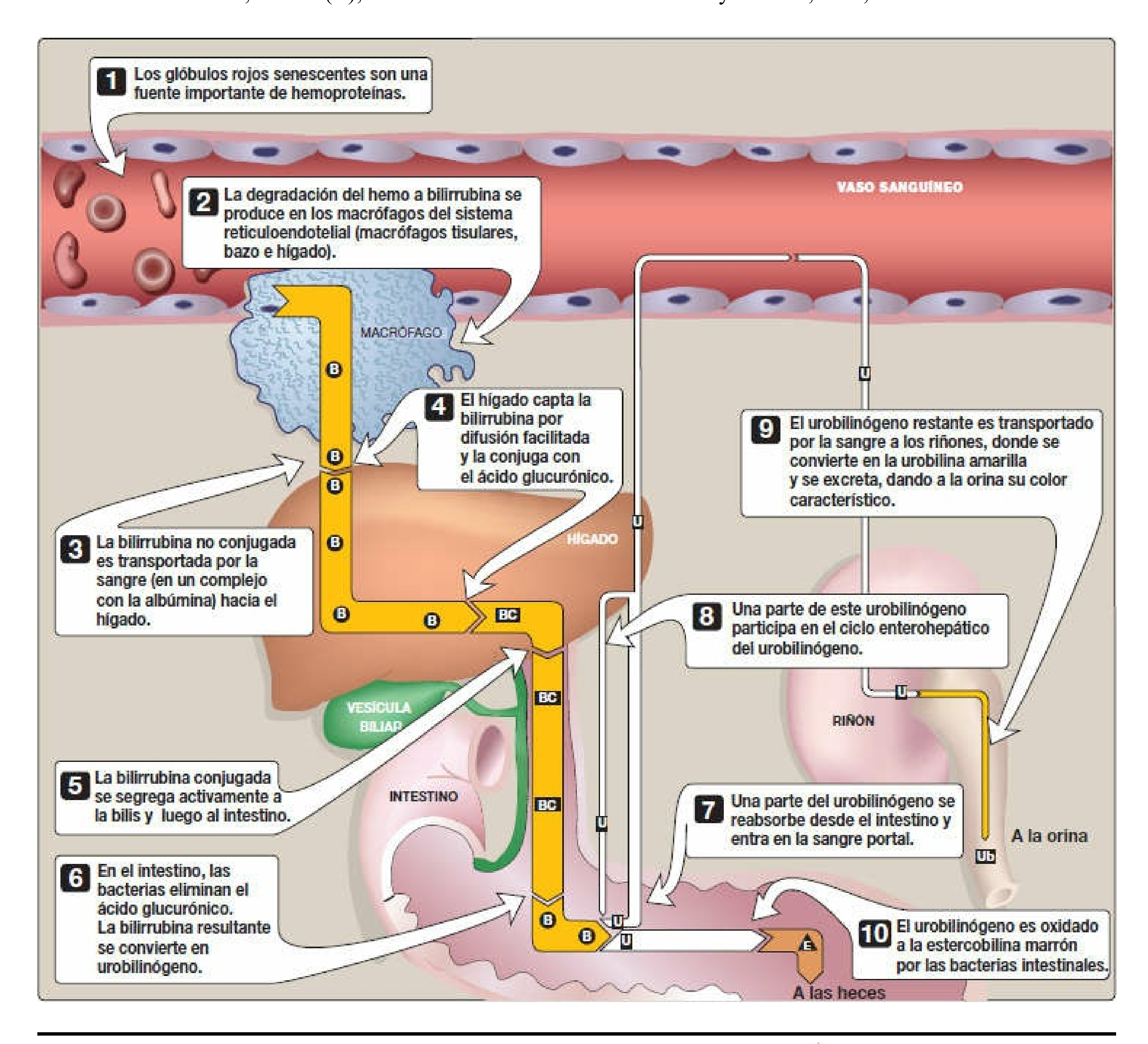


Figura 21-10 Catabolismo del hemo. B, bilirrubina; BC, bilirrubina conjugada; E, estercobilina; U, urobilinógeno; Ub, urobilina.

5. **Formación de urobilinas en el intestino:** el diglucurónido de bilirrubina es hidrolizado y reducido por las bacterias del intestino para dar urobilinógeno, un compuesto incoloro. La mayor parte del urobilinógeno es oxidado por las bacterias intestinales a estercobilina, que da a las heces el característico color marrón. Sin embargo, una parte del urobilinógeno es reabsorbido desde el intestino y entra en la sangre portal. Una parte de ese urobilinógeno participa en el ciclo enterohepático del urobilinógeno, en el cual es captado por el hígado y luego vuelto a secretar en la bilis. El resto del urobilinógeno es transportado por la sangre a los riñones, donde se convierte en urobilina amarilla, que se excreta, lo que da a la orina su color característico. En la figura 21-10 se resume el metabolismo de la bilirrubina.



Figura 21-11 Paciente con ictericia; se observa el color amarillo de las escleróticas.

E. Ictericia

La ictericia se refiere al color amarillo de la piel, el lecho ungueal y la esclerótica (parte blanca de los ojos) causado por el depósito de bilirrubina, secundario al aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre (hiperbilirrubinemia), como se muestra en la figura 21-11. Aunque no es una enfermedad, la ictericia suele ser el síntoma de un trastorno subyacente. [Nota: la concentración sanguínea de bilirrubina se halla normalmente sobre 1 mg/dl. Se constata ictericia a 2-3 mg/dl.]

1. **Tipos de ictericia:** la ictericia puede clasificarse en tres formas principales que se describen a continuación. Sin embargo, en la práctica clínica, la ictericia es a menudo más compleja de lo que se indica en esta simple clasificación. Por ejemplo, la acumulación de bilirrubina puede estar causada por defectos en más de una etapa de su metabolismo.

   a. **Ictericia hemolítica:** el hígado tiene la capacidad de conjugar y excretar 3 000 mg de bilirrubina al día, mientras que la producción normal de bilirrubina es de sólo 300 mg/día. Este exceso de capacidad permite al hígado responder a un aumento de la degradación del hemo con un aumento correspondiente en la conjugación y la secreción de diglucurónido de bilirrubina. Sin embargo, la hemólisis masiva (p. ej., en pacientes con drepanocitosis, carencia de *piruvato cinasa* o de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*) puede producir bilirrubina más rápido de lo que puede conjugarse. Se elevan los niveles de BNC en la sangre y se produce ictericia (fig. 21-12 A). [Nota: con hemólisis, si se produce y excreta más BC en la bilis, aumenta la cantidad de urobilinógeno que entra en la circulación enterohepática y aumenta el urobilinógeno urinario.]

   b. **Ictericia hepatocelular:** la lesión de las células hepáticas (p. ej., en pacientes con cirrosis o hepatitis) puede inducir un aumento de los niveles de BNC en la sangre como consecuencia de una disminución de la conjugación. El urobilinógeno aumenta en la orina, porque el daño hepático reduce la circulación enterohepática de este compuesto y permite que entre más cantidad en la sangre, desde la cual se filtra hacia la orina. Por consiguiente, la orina se oscurece, mientras que las heces muestran un color de arcilla claro. Los niveles plasmáticos de *aspartato aminotransferasa* y *alanina aminotransferasa* (*AST* y *ALT,*

respectivamente, v. pág. 251) se elevan. [Nota: si se produce BC pero no se excreta de manera eficiente del hígado a la bilis (colestasis intrahepática), puede difundirse («escapar») a la sangre y causar hiperbilirrubinemia conjugada.]

c. **Ictericia obstructiva:** en este caso, la ictericia no está causada por producción excesiva de bilirrubina o la reducción de su conjugación, sino que es consecuencia de la obstrucción del colédoco (colestasis extrahepática). Por ejemplo, la presencia de un tumor hepático o de cálculos biliares puede bloquear el conducto e impedir el paso de la BC al intestino. Los pacientes con ictericia obstructiva experimentan dolor gastrointestinal y náuseas y producen heces de color arcilla claro. El hígado «regurgita» la BC a la sangre (hiperbilirrubinemia). La BC se excreta finalmente en la orina (que oscurece en reposo) y se habla de «bilirrubina urinaria». No hay presencia de urobilinógeno urinario.

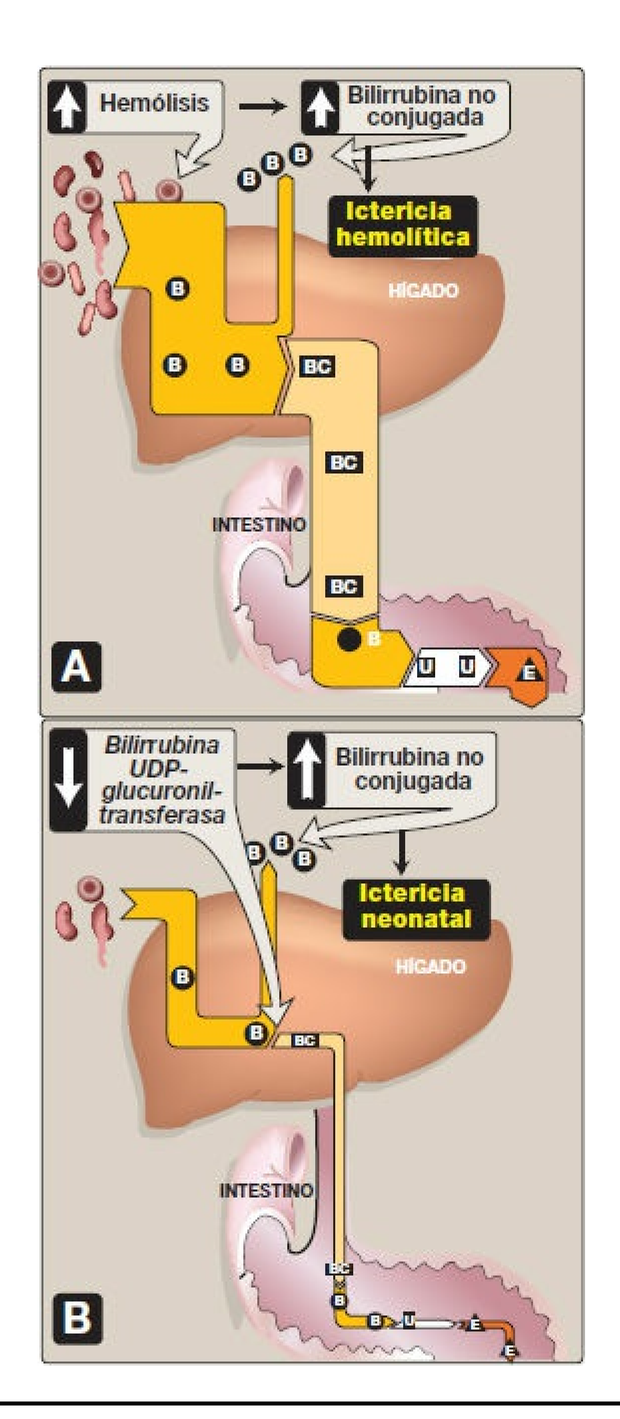


Figura 21-12 Alteraciones en el metabolismo del hemo. **A.** Ictericia hemolítica. **B.** Ictericia neonatal. B, bilirrubina; BC, bilirrubina conjugada; E, estercobilina; U, urobilinógeno.

2. **Ictericia en los neonatos:** la mayoría de los recién nacidos (60 % de los nacidos a término y 80 % de los prematuros) muestran un aumento de la BNC la primera semana después de nacer (e ictericia «fisiológica» transitoria) porque la actividad de la *bilirrubina UGT* hepática es baja al nacer (alcanza los niveles del adulto en unas 4 semanas), tal como se muestra en las figuras 21-12 B y 21-13. La BNC elevada que excede la capacidad de unión de la albúmina (20-25 mg/dl) puede difundir a los ganglios basales cerebrales, causar encefalopatía tóxica (kernícterus) e ictericia

patológica. Por consiguiente, los neonatos con niveles de bilirrubina significativamente elevados son tratados con luz fluorescente azul (fototerapia), tal como se muestra en la figura 21-14, que convierte la bilirrubina en isómeros más polares y, por lo tanto, hidrosolubles. Estos fotoisómeros pueden excretarse en la bilis sin conjugación con el ácido glucurónico. [Nota: a causa de las diferencias en la solubilidad, sólo la BNC atraviesa la barrera hematoencefálica y en la orina sólo aparece BC.]

3. **Determinación de la concentración de bilirrubina:** la bilirrubina se determina más comúnmente por medio de la reacción de Van der Bergh, en la que el ácido sulfanílico dinitrogenado reacciona con la bilirrubina para formar azodipirroles rojos que se miden colorimétricamente. En disolución acuosa, la BC, hidrosoluble, reacciona con rápidez con el reactivo (en un minuto) y se dice que es de «reacción directa». La BNC, que es mucho menos soluble en disolución acuosa, reacciona más despacio. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en metanol, tanto la BC como la BNC son solubles y reaccionan con el reactivo; se obtiene de esta manera el valor de bilirrubina total. La bilirrubina de «reacción indirecta», que corresponde a la BNC, se obtiene restando la bilirrubina de reacción directa de la bilirrubina total. [Nota: en el plasma normal, sólo un 4 % de la bilirrubina total está conjugada o es de reacción directa, porque la mayoría se segrega en la bilis.]

booksmedicos.org

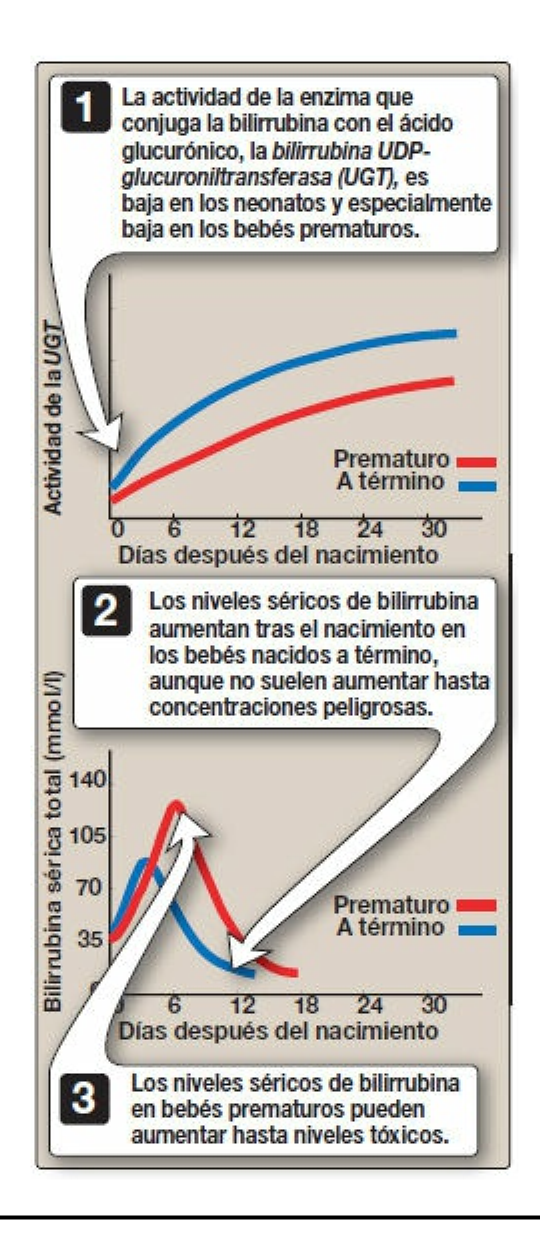


Figura 21-13 Ictericia neonatal. UDP, difosfato de uridina.

III. OTROS COMPUESTOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO

A. Catecolaminas

La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son aminas biológicamente activas (biógenas) que en conjunto se denominan catecolaminas. La dopamina y la noradrenalina se sintetizan en el cerebro y funcionan como neurotransmisores. La noradrenalina y la adrenalina se sintetizan también en la médula suprarrenal.

1. **Función:** fuera del SNC, la noradrenalina y su derivado metilado, la adrenalina, son reguladores hormonales del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. La noradrenalina y la adrenalina son liberadas de vesículas de almacenamiento en la médula suprarrenal en respuesta al miedo, al ejercicio, el frío y bajos niveles de glucosa en sangre. Aumentan la degradación del glucógeno y los triacilgliceroles,

además de aumentar la tensión arterial y el gasto cardíaco. Estos efectos son parte de una respuesta coordinada para preparar al individuo para el estrés y a menudo se denominan reacciones de «lucha o huida».

2. **Síntesis:** las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina, como se muestra en la figura 21-15. En primer lugar, la tirosina es hidroxilada por acción de la *tirosina hidroxilasa* para formar la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) en una reacción análoga a la descrita para la hidroxilación de la fenilalanina (v. pág. 270). La enzima, que necesita tetrahidrobiopterina (BH_4), es abundante en el SNC, en los ganglios simpáticos y en la médula suprarrenal, y es la etapa limitante de la velocidad de la vía. La DOPA se descarboxila en una reacción que necesita PLP (v. pág. 378) para formar dopamina, que es hidroxilada por la *dopamina β-hidroxilasa,* para dar noradrenalina en una reacción que requiere ascorbato (vitamina C) y cobre. La adrenalina se forma a partir de la noradrenalina por una reacción de N-metilación en la que se utiliza la S-adenosilmetionina (SAM) como dador del metilo (v. pág. 264).



Figura 21-14 Fototerapia en la ictericia neonatal.

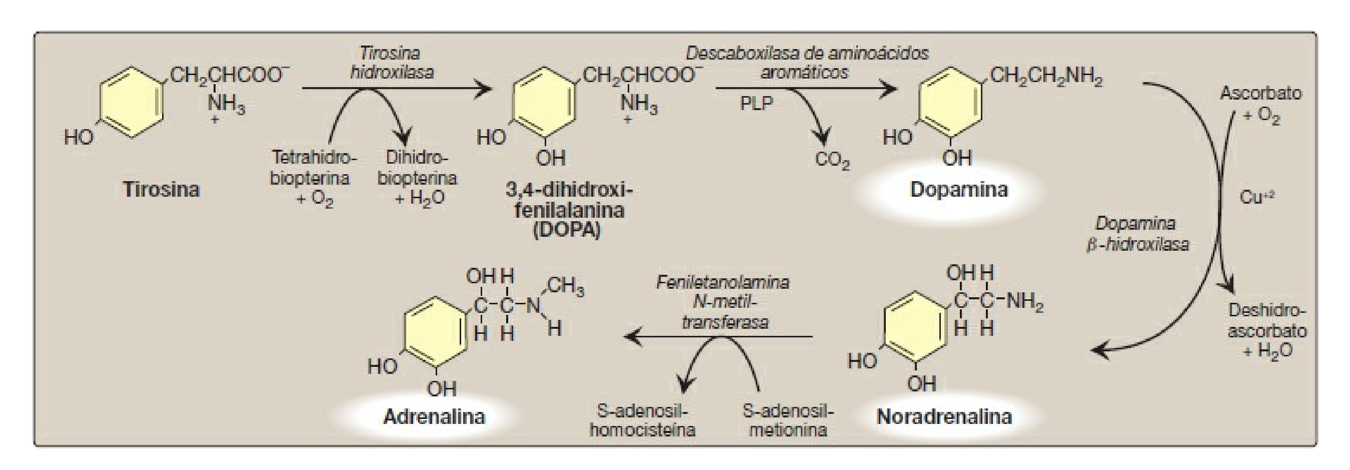


Figura 21-15 Síntesis de las catecolaminas. Cu^{2+}, cobre; PLP, fosfato de piridoxal.

La enfermedad de Parkinson, un trastorno neurodegenerativo del movimiento, se debe a la producción insuficiente de dopamina como consecuencia de la pérdida idiopática de las células productoras de dopamina en el cerebro. La administración de L-DOPA (levodopa) es el tratamiento más común. La dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

3. **Degradación:** las catecolaminas se inactivan por desaminación oxidativa catalizada por la *monoaminooxidasa (MAO)* y por la O-metilación llevada a cabo por la *catecol-O-metiltransferasa (COMT)* con SAM como dador de metilo (fig. 21-16). Las dos reacciones pueden tener lugar en cualquier orden. Los productos aldehído de la reacción de la *MAO* se oxidan a los correspondientes ácidos. Los productos metabólicos de estas reacciones se excretan en la orina como ácido vanililmandélico (VMA), a partir de la adrenalina y la noradrenalina, y como ácido homovanílico, a partir de la dopamina. [Nota: el VMA se eleva en caso de feocromocitomas, tumores poco frecuentes de la glándula suprarrenal caracterizados por la producción excesiva de catecolaminas.]

4. **Inhibidores de la monoaminooxidasa:** la *MAO* se encuentra en el tejido neuronal y en otros tejidos, como el intestino y el hígado. En la neurona, esta enzima desamina oxidativamente e inactiva cualquier exceso de moléculas de neurotransmisor (noradrenalina, dopamina o serotonina) que pueden salir de las vesículas sinápticas cuando la neurona está en reposo. Los inhibidores de la *MAO* pueden inactivar de manera irreversible o reversible la enzima, permitiendo así que las moléculas de los neurotransmisores escapen de la degradación y, por consiguiente, se acumulen dentro de la neurona presináptica o salgan al espacio sináptico. Esto causa la activación de los receptores de noradrenalina y serotonina, y puede ser responsable de la acción antidepresiva de estos fármacos.

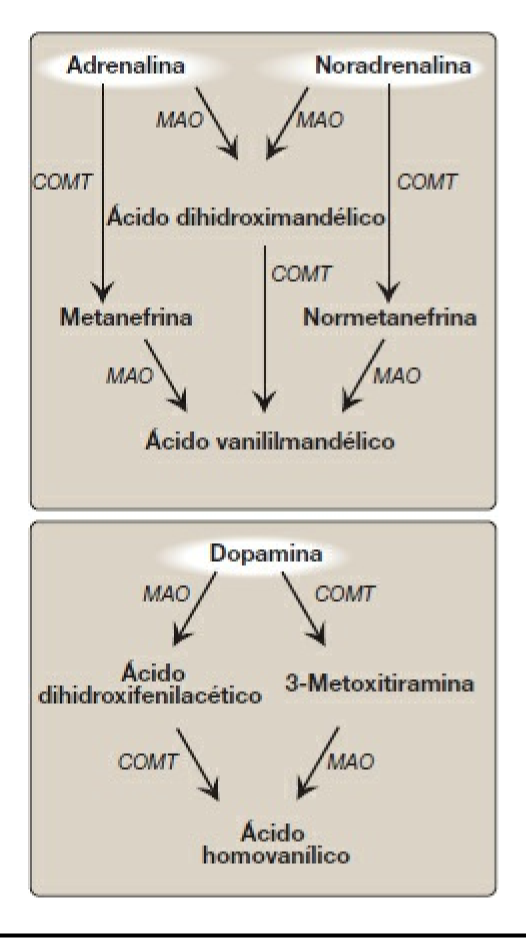


Figura 21-16 Metabolismo de las catecolaminas por la *catecol-O-metiltransferasa (COMT)* y la *monoaminooxidasa (MAO)*.

B. Histamina

La histamina es un mensajero químico que media una gran variedad de respuestas celulares, entre ellas las reacciones alérgicas e inflamatorias, y la secreción de ácido gástrico. Un potente vasodilatador, la histamina, se forma por descarboxilación de la histidina en una reacción que necesita PLP (fig. 21-17). Es segregada por los mastocitos como resultado de reacciones alérgicas o traumatismos. La histamina no tiene aplicaciones clínicas, pero agentes que interfieren en la acción de la histamina tienen aplicaciones terapéuticas importantes.

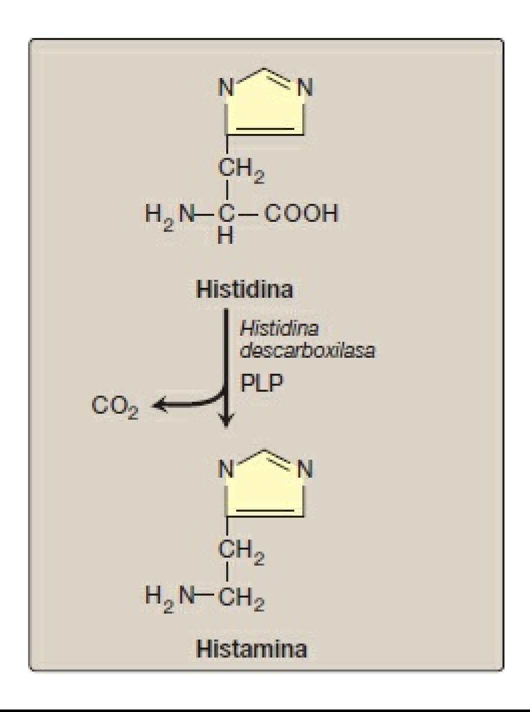


Figura 21-17 Biosíntesis de la histamina. PLP, fosfato de piridoxal.

C. Serotonina

La serotonina, también llamada 5-hidroxitriptamina (5-HT), se sintetiza y se almacena en varios sitios del organismo (fig. 21-18). La mayor cantidad se encuentra, con mucha diferencia, en la mucosa intestinal. Se presentan cantidades pequeñas en el SNC, donde funciona como neurotransmisor, y en las plaquetas. La serotonina se sintetiza a partir del triptófano, que es hidroxilado en una reacción que requiere BH_4 análoga a la catalizada por la *fenilalanina hidroxilasa*. El producto, el 5-hidroxitriptófano, se descarboxila a serotonina, que también es degradada por la *MAO*. La serotonina tiene múltiples funciones fisiológicas, entre ellas la percepción del dolor, la regulación del sueño, el apetito, la temperatura y la tensión arterial, funciones cognitivas y regulación del estado de ánimo (produce una sensación de bienestar). [Nota: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mantienen la concentración de serotonina, por lo que actúan como antidepresivos.]

D. Creatina

El fosfato de creatina (también llamado fosfocreatina), el derivado fosforilado de la creatina que se encuentra en el músculo, es un compuesto de alta energía que proporciona una pequeña reserva de fosfatos de alta energía que son rápidamente movilizables y pueden transferirse de modo reversible al difosfato de adenosina (fig. 21-9) para mantener el nivel intracelular del trifosfato de adenosina (ATP) durante los primeros minutos de una contracción muscular intensa. [Nota: la cantidad de fosfato de creatina en el organismo es proporcional a la masa muscular.]

1. **Síntesis:** la creatina se sintetiza en los tejidos hepático y renal a partir de glicina y el grupo guanidino de la arginina, más un grupo metilo de la SAM (v. fig. 21-19). Los

productos animales constituyen fuentes alimentarias. La creatina se fosforila de manera reversible a fosfato de creatina por acción de la *creatina cinasa* en una reacción que usa el ATP como dador de fosfatos. [Nota: la presencia de *creatina cinasa* (isoenzima *MB*) en el plasma es un indicador de lesión cardíaca y se utiliza en el diagnóstico del infarto de miocardio (v. pág. 65).]

2. **Degradación:** la creatina y el fosfato de creatina se ciclan espontáneamente a una velocidad lenta pero constante para formar creatinina, que se excreta en la orina. La cantidad de creatinina excretada es proporcional al contenido total de fosfato de creatina del organismo y, por consiguiente, puede usarse para estimar la masa muscular. Cuando disminuye la masa muscular por cualquier razón (p. ej., por parálisis o distrofia muscular), el contenido de creatinina de la orina cae. Además, cualquier aumento de la creatinina en sangre es un indicador sensible de alteración de la función renal, porque la creatinina normalmente se elimina de la sangre y se excreta con rapidez. Un varón adulto típico excreta aproximadamente 1-2 g de creatinina al día.

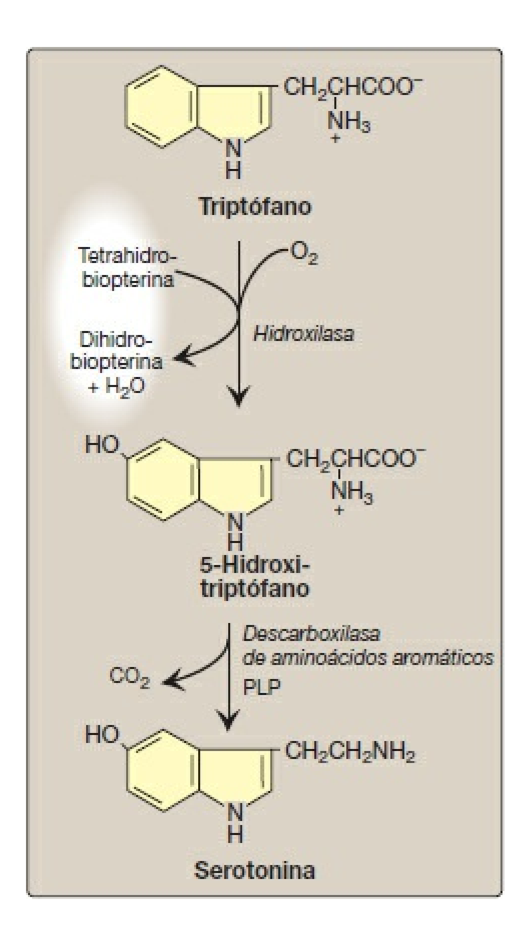


Figura 21-18 Síntesis de la serotonina. [Nota: la serotonina se convierte en melatonina en la glándula pineal.] PLP, fosfato de piridoxal.

E. Melanina

La melanina es un pigmento que se presenta en varios tejidos, particularmente en el

ojo, el cabello y la piel. Se sintetiza a partir de tirosina en los melanocitos (células formadoras de pigmento) de la epidermis. Su función es proteger las células subyacentes de los efectos nocivos de la luz solar. [Nota: un defecto en la producción de melanina provoca albinismo oculocutáneo; el tipo más común se debe a defectos en la *tirosinasa* que contiene cobre (v. pág. 273).]

IV. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los aminoácidos son precursores de muchos compuestos que contienen nitrógeno, entre ellos las **porfirinas,** que, en combinación con el hierro ferroso (Fe^{2+}), forman el **hemo** (fig. 21-20). Los principales sitios de **biosíntesis del hemo** son el **hígado,** que sintetiza una serie de hemoproteínas (particularmente enzimas del *citocromo P450*), y las **células productoras de eritrocitos** de la médula ósea, que son activas en la biosíntesis de hemoglobina. En el hígado, la tasa de síntesis del hemo es muy variable y responde a alteraciones en las reservas del hemo causadas por las fluctuaciones de las demandas de hemoproteínas. En cambio, la síntesis del hemo en las células eritroides es relativamente constante y coincide con la tasa de síntesis de la globina. La **síntesis de las porfirinas** comienza con la **glicina** y la **succinil-coenzima A.** La **etapa determinante** en la síntesis del hemo es la formación del ácido δ-aminolevulínico (ALA). Esta reacción está catalizada por la ***ALA sintasa-1 (ALAS1)*** en el hígado (inhibida por la **hemina,** la forma oxidada del hemo que se acumula en la célula cuando se está infrautilizando) y la ***ALAS2*** en tejidos hematopoyéticos (regulada por **hierro**). Los defectos genéticos hereditarios (principalmente **autosómicos dominantes**) o adquiridos en la síntesis del hemo causan las **porfirias,** que provocan un aumento de la acumulación y la excreción de las porfirinas o de sus precursores. Las alteraciones enzimáticas al comienzo de la vía causan **dolor abdominal** y **síntomas neuropsiquiátricos,** mientras que las alteraciones que aparcen posteriormente en la vía causan **fotosensibilidad.** La **degradación** de las hemoproteínas tiene lugar en el **sistema rerticuloendotelial,** en particular en el **hígado** y el **bazo.** La primera etapa en la degradación del hemo es la producción del pigmento verde **biliverdina** por la ***hemooxigenasa,*** que posteriormente se reduce a **bilirrubina.** La bilirrubina se transporta al hígado, donde su solubilidad aumenta por la adición de 2 moléculas de **ácido glucurónico.** El diglucurónido de bilirrubina se transporta hacia los **canalículos biliares,** donde primero es hidrolizado y reducido por las bacterias del intestino para dar **urobilinógeno** y luego es oxidado también por bacterias intestinales a **estercobilina.** La **ictericia** se refiere al color amarillo de la piel y la esclerótica causada por los depósitos de bilirrubina secundarios al aumento de los niveles de bilirrubina en sangre. Los tres tipos de ictericia más habituales son la **ictericia hemolítica,** la **ictericia obstructiva** y la **ictericia hepatocelular.** Otros importantes compuestos que contienen nitrógeno procedentes de los aminoácidos son las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y adrenalina), la **creatina,** la

histamina, la **serotonina** y la **melanina.**

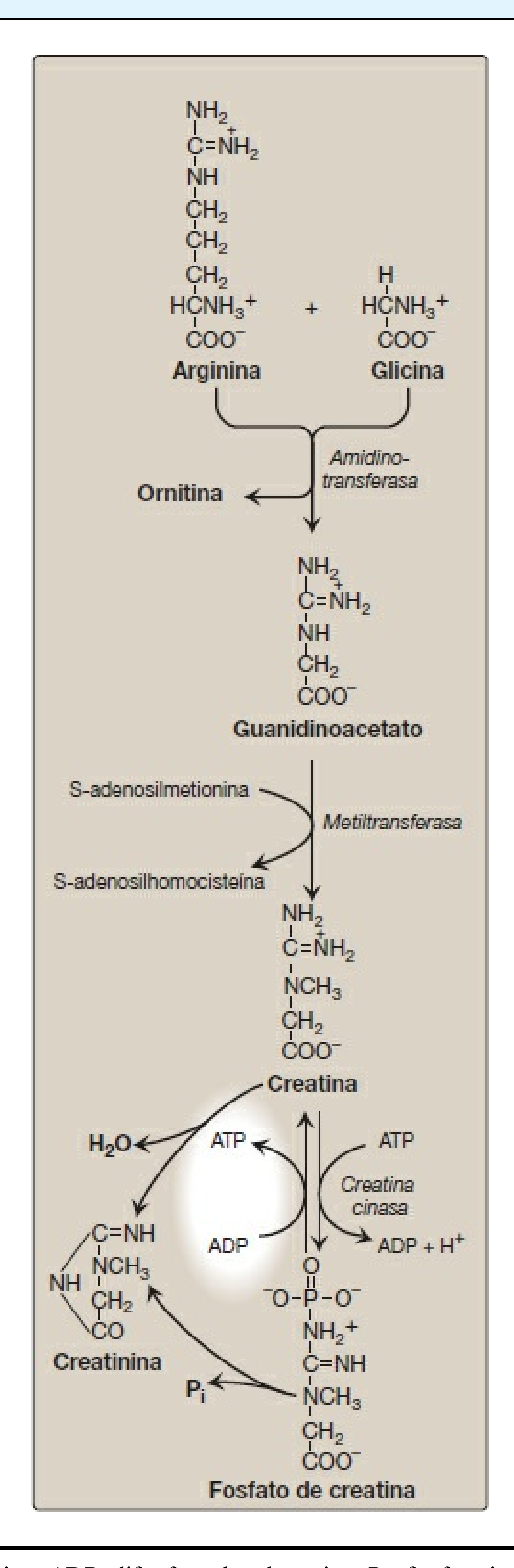


Figura 21-19 Síntesis de la creatina. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

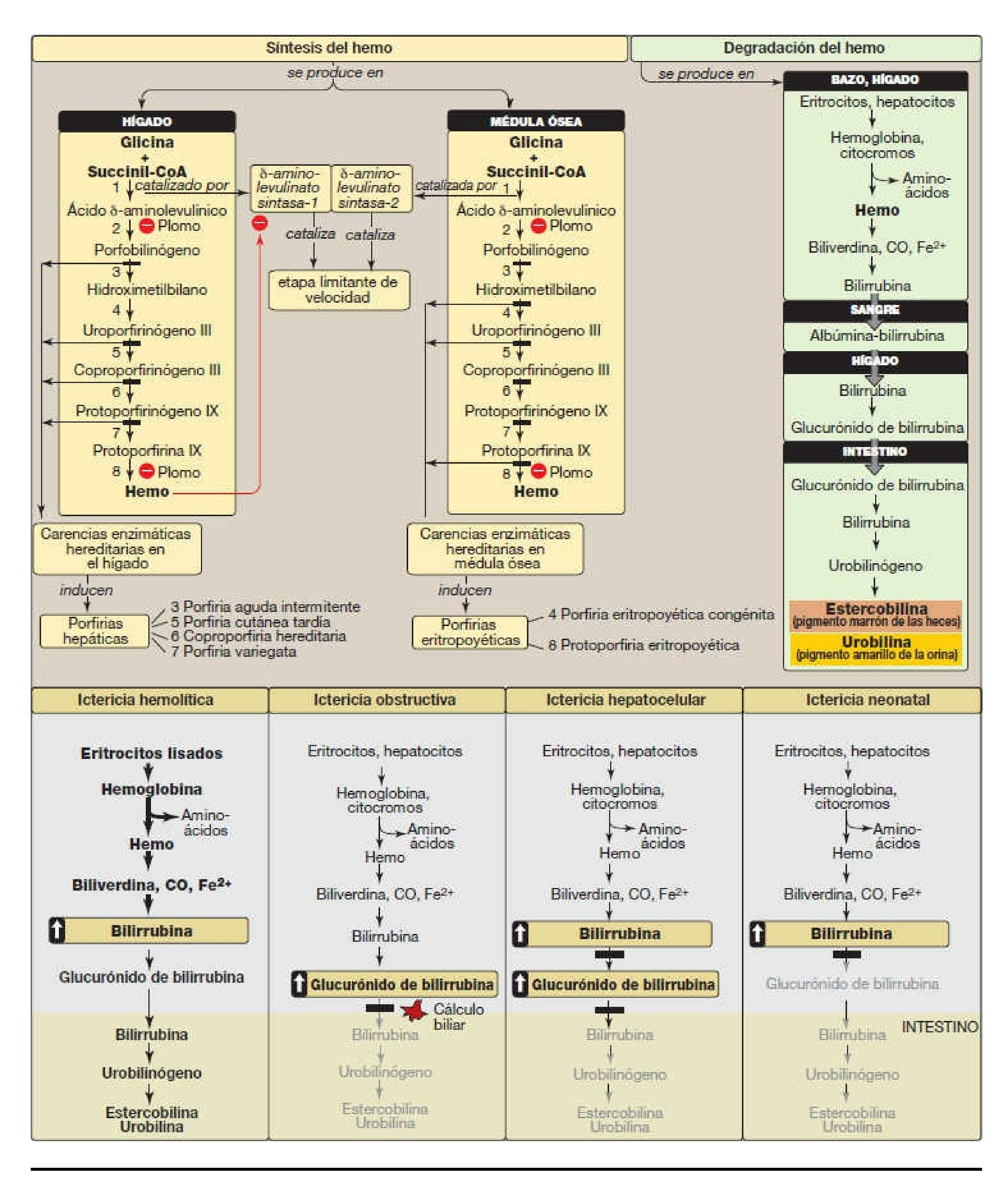


Figura 21-20 Mapa conceptual del metabolismo del hemo. ▬ = bloqueo en la vía. [Nota: la ictericia hepatocelular puede ser debida a una menor conjugación de la bilirrubina o a una menor secreción de bilirrubina conjugada en la bilis.] CO, monóxido de carbono; CoA, coenzima A.

Preguntas de estudio

Elija la mejor repuesta.

21.1 La actividad de la ácido δ-aminolevulínico sintasa:

A. Cataliza el paso limitante en la biosíntesis de porfirina.
B. Disminuye por el hierro de los eritrocitos.
C. Disminuye en el hígado en individuos tratados con determinados fármacos tales como el barbitúrico fenobarbital.
D. Tiene lugar en el citosol.
E. Necesita biotina como coenzima.

Respuesta correcta = A. La ácido δ-aminolevulinico sintasa es citosólica y cataliza el paso limitante y regulado de la síntesis de porfirinas. Requiere fosfato de piridoxal como coenzima. El hierro aumenta la producción de la isoenzima eritroide. La isoenzima hepática aumenta en pacientes tratados con determinados fármacos.

21.2 Un varón de 50 años se presentó con ampollas dolorosas en el dorso de las manos. Era instructor de golf, y las ampollas habían aparecido poco después del comienzo de la temporada de golf sin episodios previos. No había tenido exposición reciente a irritantes cutáneos habituales. Tenía crisis epilépticas parciales que habían comenzado aproximadamente 3 años antes tras una lesión en la cabeza. El paciente había estado tomando fenitoína (su única medicación), desde el comienzo de las convulsiones. Admitió un consumo semanal medio de etanol de aproximadamente 18 latas de cerveza de 340 g. La orina del paciente era de color naranja rojizo. En los cultivos obtenidos de las lesiones de la piel no crecieron microorganismos. Una recogida de la orina de 24 h mostró un nivel elevado de uroporfirina (1 000 mg; valor normal < 27 mg). El diagnóstico presuntivo más probable es:

A. Porfiria aguda intermitente.
B. Porfiria eritropoyética congénita.
C. Protoporfiria eritropoyética.
D. Coproporfiria hereditaria.
E. Porfiria cutánea tardía.

Respuesta correcta = E. La enfermedad está asociada a una carencia de uroporfirinógeno descarboxilasa, pero la expresión clínica de la carencia enzimática está influida por la lesión hepática causada por sustancias ambientales (p. ej., etanol) y organismos infecciosos (p. ej., virus de la hepatitis). La exposición a la luz solar también puede ser un factor precipitante. El comienzo clínico se produce normalmente durante la cuarta o quinta décadas de la vida. La acumulación de las porfirinas provoca síntomas cutáneos y la orina es de color rojo a marrón. El

tratamiento del trastorno convulsivo del paciente con fenitoína causó un incremento en la síntesis de ácido δ-aminolevulínico sintasa y, por tanto, de uroporfirinógeno, el sustrato de la enzima deficitaria. Los resultados clínicos y analíticos no son compatibles con otras porfirias.

21.3 Un paciente acude a la consulta con ictericia, dolor abdominal y náuseas. Las pruebas analíticas dan los siguientes resultados:

Bilirrubina sérica	Uribilinógeno urinario	Bilirrubina urinaria
Aumento de la bilirrubina conjugada	Ausencia	Presencia

¿Cuál es la causa más probable de ictericia?

A. Una disminución de la conjugación hepática de bilirrubina.
B. Una disminución de la absorción hepática de bilirrubina.
C. Una mayor secreción de bilis en el intestino.
D. Un aumento de la hemólisis.

Respuesta correcta= C. Los datos concuerdan con una ictericia obstructiva en la que un bloqueo del colédoco disminuye la secreción al intestino de bilis que contiene bilirrubina conjugada (BC) (las heces serán de color pálido). El hígado «regurgita» la BC a la sangre (hiperbilirrubinemia). La BC se excreta en la orina (que se oscurece) y entonces se habla de «bilirrubina urinaria». No hay urobilinógeno urinario porque su fuente es el urobilinógeno intestinal, que es escaso. Las otras opciones no se corresponden con los datos.

21.4 Un niño de 2 años es llevado al pediatra por problemas gastrointestinales. Los padres comunican que el niño ha estado apático durante las últimas semanas. Las pruebas analíticas revelan una anemia hipocrómica microcítica. La concentración sanguínea de plomo es elevada. ¿Cuál de las enzimas que aparecen a continuación es más probable que tenga una actividad superior a la normal en el hígado del niño?

A. Ácido δ-aminolevulínico sintasa.
B. Bilirrubina UDP-glucuroniltransferasa.
C. Ferroquelatasa.
D. Hemooxigenasa.
E. Porfobilinógeno sintasa.

Respuesta correcta = A. El niño tiene porfiria adquirida por envenenamiento por plomo. El plomo inhibe la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa y por consiguiente la síntesis de grupos hemo. La disminución de grupos hemo provoca una

desrepresión de la ácido δ-aminolevulínico sintasa-1 (la enzima hepática), lo cual produce un aumento de su actividad. La disminución de grupos hemo también provoca una disminución en la síntesis de hemoglobina y se observa anemia. La ferroquelatasa es inhibida directamente por el plomo. Las otras opciones son enzimas de la degradación de los grupos hemo.

Metabolismo de los nucleótidos

22

I. VISIÓN GENERAL

Los fosfatos de ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos (nucleótidos) son esenciales para todas las células. Sin ellos, no puede producirse ácido desoxirribonucleico (ADN) ni ácido ribonucleico (ARN) y, por tanto, no pueden sintetizarse las proteínas ni proliferar las células. Los nucleótidos sirven también como portadores de productos intermedios activados en la síntesis de algunos hidratos de carbono, lípidos y proteínas conjugadas (p. ej., difosfato de uridina [UDP]-glucosa y difosfato de citidina [CDP]-colina), y son componentes estructurales de diversas coenzimas esenciales, como la coenzima A, el dinucleótido de flavina y adenina (FAD[H_2]), el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD[H]) y el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina [NADP[H]). Los nucleótidos como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) sirven como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales. Además, los nucleótidos desempeñan un papel importante como «moneda de energía» en la célula. Por último, los nucleótidos son compuestos reguladores importantes para muchas de las vías del metabolismo intermediario, al inhibir o activar las enzimas clave. Las bases púricas y pirimidínicas que se encuentran en los nucleótidos pueden sintetizarse *de novo* o pueden obtenerse a través de las vías de rescate que permiten la reutilización de las bases preformadas procedentes del recambio celular normal. [Nota: se utilizan pocas de las purinas y pirimidinas del alimento, y se degradan.]

II. ESTRUCTURA DE LOS NUCLEÓTIDOS

Los nucleótidos están compuestos por una base nitrogenada, un monosacárido pentosa y uno, dos o tres grupos fosfato. Las bases nitrogenadas pertenecen a dos familias de compuestos: las purinas y las pirimidinas.

A. Estructura de las purinas y las pirimidinas

Tanto el ADN como el ARN contienen las mismas bases púricas: la adenina (A) y la guanina (G). El ADN y el ARN contienen la pirimidina citosina (C), pero difieren en su segunda base pirimidínica: el ADN contiene timina (T), mientras que el ARN contiene uracilo (U). La T y el U difieren en que sólo la T tiene un grupo metilo (fig. 22-1). En algunas especies, se encuentran a veces bases inusuales (modificadas) en el ADN y ARN (p. ej., en algún ADN vírico) y en el ARN de transferencia (ARNt). Las modificaciones de las bases abarcan la metilación, la glucosilación, la acetilación y la reducción. En la figura 22-2 se muestran algunos ejemplos de bases inusuales. [Nota: la presencia de una base inusual en una secuencia de nucleótidos puede ayudar a su

reconocimiento por enzimas específicas o puede protegerla de la degradación por las *nucleasas.*]

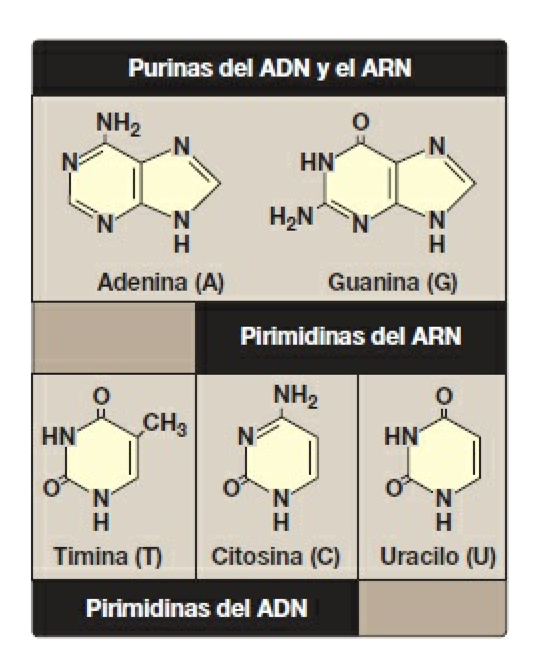


Figura 22-1 Purinas y pirimidinas encontradas comúnmente en el ADN y el ARN.

B. Nucleósidos

La adición de un azúcar pentosa a una base a través de un enlace glucosídico produce un nucleósido. Si el azúcar es la ribosa, se produce un ribonucleósido, y si el azúcar es la 2-desoxirribosa, se produce un desoxirribonucleósido (fig. 22-3 A). Los ribonucleósidos de A, G, C y U se denominan adenosina, guanosina, citidina y uridina, respectivamente. Los desoxirribonucleósidos de A, G, C y T tienen el prefijo agregado «desoxi» (p. ej., la desoxiadenosina). [Nota: el compuesto desoxitimidina se llama a menudo simplemente timidina, dando por sobreentendido el prefijo «desoxi» porque sólo se incorpora al ADN.] Los átomos de carbono y de nitrógeno de los anillos de la base y del azúcar se numeran por separado (fig. 22-3 B). Nótese que los carbonos de la pentosa están numerados de 1’ a 5’. Por tanto, cuando se hace referencia al carbono 5’ de un nucleósido (o de un nucleótido), se está especificando un átomo de carbono de la pentosa, no uno de la base.

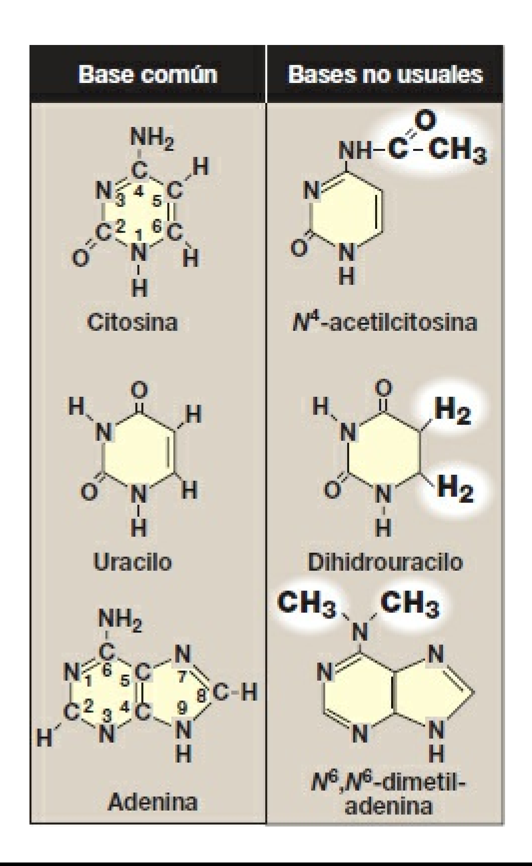


Figura 22-2 Ejemplos de bases no habituales.

C. Nucleótidos

La adición de uno o más grupos fosfato a un nucleósido produce un nucleótido. El primer grupo fosfato se une mediante un enlace éster al 5’-OH de la pentosa formándose 5’-fosfato o un 5’-nucleótido. El tipo de pentosa se indica por medio del prefijo en las denominaciones «5’-ribonucleótido» y «5’-desoxirribonucleótido». Si un grupo fosfato está unido al carbono 5’ de la pentosa, la estructura es un monofosfato del nucleósido, como el monofosfato de adenosina (AMP), también llamado adenilato. Si se añade un segundo o tercer fosfato al nucleósido, se obtiene un difosfato del nucleósido (p. ej., el difosfato de adenosina [ADP]) o el trifosfato (p. ej., el trifosfato de adenosina [ATP]) (fig. 22-4). El segundo y el tercer fosfato están conectados cada uno al nucleótido por medio de un enlace «de alta energía». [Nota: los grupos fosfato son responsables de las cargas negativas asociadas a los nucleótidos y son la razón de que se haga referencia al ADN y al ARN como «ácidos nucleicos».]

III. SÍNTESIS DE LOS NUCLEÓTIDOS DE PURINA

Una serie de compuestos, entre ellos los aminoácidos (aspartato, glicina y glutamina), el CO_2 y el N^{10}-formiltetrahidrofolato, aportan átomos al anillo de purina (fig. 22-5). El anillo de purina se forma principalmente en el hígado mediante una serie de reacciones que van añadiendo los carbonos y los nitrógenos donados a una ribosa 5-fosfato

preformada. (V. en pág. 147 la síntesis de la ribosa 5-fosfato por la vía de las pentosas fosfato.)

A. Síntesis del 5-fosforribosil-1-pirofosfato

El 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) es una «pentosa activada» que participa en la síntesis y el rescate de las purinas y pirimidinas. La síntesis del PRPP a partir del ATP y la ribosa 5-fosfato está catalizada por la *PRPP sintasa* (fig. 22-6). Esta enzima ligada al cromosoma X es activada por el fosfato inorgánico e inhibida por los nucleótidos de purina (inhibición por el producto final). [Nota: el residuo de azúcar del PRPP es la ribosa y, por consiguiente, los ribonucleótidos son los productos finales de la síntesis *de novo* de las purinas. Cuando se necesitan los desoxirribonucleótidos para la síntesis del ADN, se reduce la fracción de azúcar ribosa (v. pág. 297).]

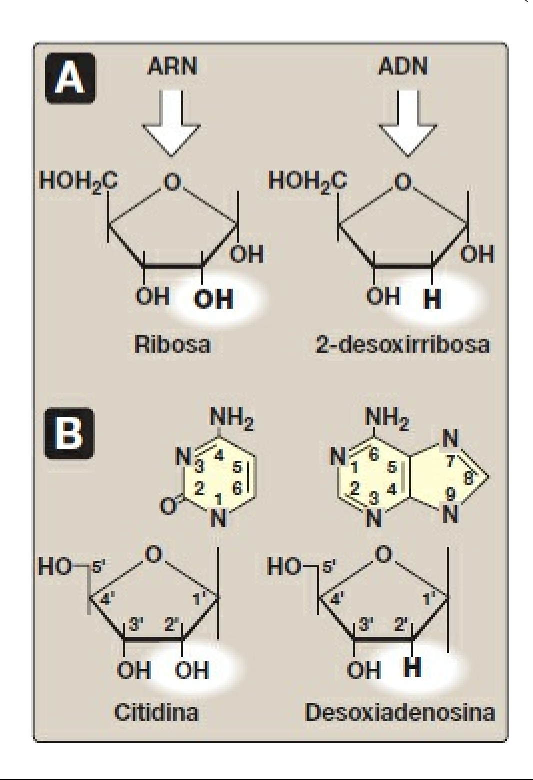


Figura 22-3 A. Pentosas que se encuentran en los ácidos nucleicos. **B.** Ejemplos de los sistemas de numeración de los nucleósidos que contienen purinas y pirimidinas.

B. Síntesis de la 5-fosforribosilamina

En la figura 22-7 se muestra la síntesis de la 5-fosforribosilamina a partir del PRPP y la glutamina. El grupo amida de la glutamina sustituye al grupo pirofosfato unido al carbono 1 del PRPP. Ésta es la etapa determinante en la biosíntesis de los nucleótidos de purinas. La enzima, la *glutamina: fosforribosilpirofosfato amidotransferasa,* es inhibida por los 5'-nucleótidos de purina AMP y monofosfato de guanosina (GMP, denominado también guanilato), los productos finales de la vía. La concentración del PRPP controla también la velocidad de la reacción. [Nota: la concentración de PRPP es normalmente muy inferior a la constante de Michaelis (K_m) para la

amidotransferasa. Por consiguiente, cualquier cambio pequeño en la concentración del PRPP provoca un cambio proporcional en la velocidad de la reacción (v. pág. 59).]

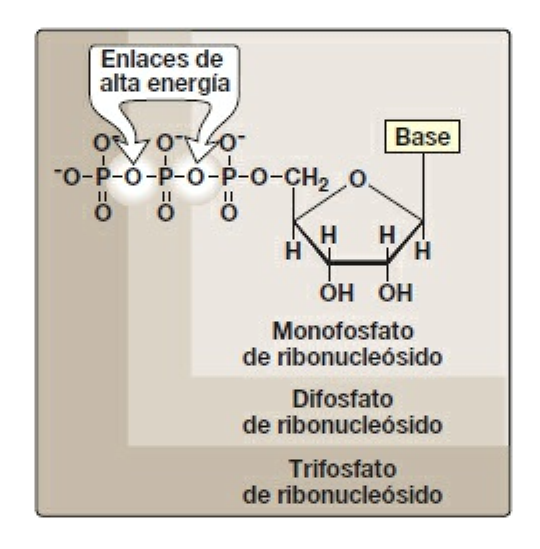


Figura 22-4 Monofosfato, difosfato y trifosfato de ribonucleósido.

C. Síntesis de monofosfato de inosina, el nucleótido de purina «progenitor»

En la figura 22-7 se ilustran los nueve pasos siguientes en la biosíntesis de los nucleótidos de purina que llevan a la síntesis del monofosfato de inosina (IMP, cuya base es la hipoxantina). Cuatro etapas en esta vía requieren ATP como fuente de energía y hay dos etapas en la vía que requieren N^{10}-formiltetrahidrofolato como dador de un carbono (v. pág. 267). [Nota: la hipoxantina se halla en el ARNt (v. pág. 437).]

D. Inhibidores sintéticos de la síntesis de las purinas

Algunos inhibidores sintéticos de la síntesis de las purinas (p. ej., las sulfamidas) están diseñados para inhibir el crecimiento de los microorganismos, que se dividen rápidamente sin interferir en las funciones de las células humanas (v. fig. 22-7). Otros inhibidores de la síntesis de las purinas, como los análogos estructurales del ácido fólico (p. ej., el metotrexato), se utilizan farmacológicamente para controlar la expansión del cáncer al interferir en la síntesis de los nucleótidos y, por consiguiente, del ADN y del ARN (v. fig. 22-7).

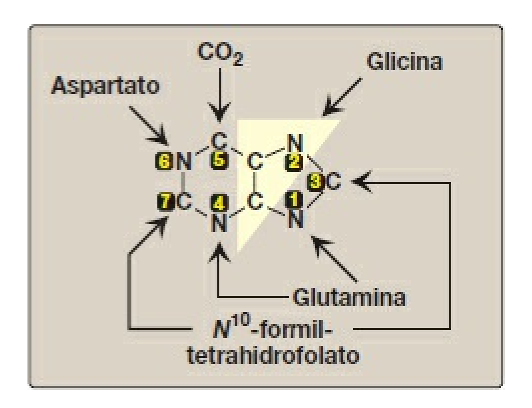


Figura 22-5 Procedencia de cada uno de los átomos del anillo de purina. Los números de los recuadros negros muestran el orden en el que se añaden los átomos (v. fig. 22-7).

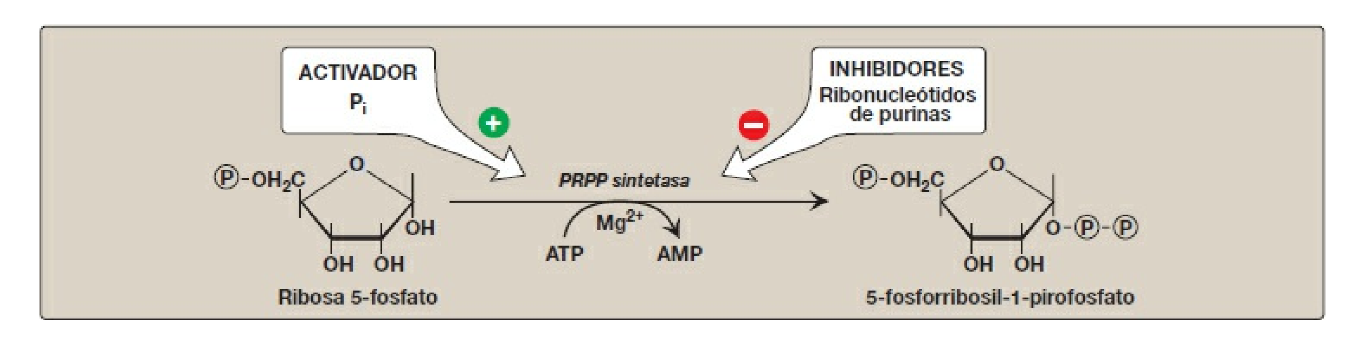


Figura 22-6 Síntesis del 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). Se muestran el activador y los inhibidores de la reacción. [Nota: no se trata del paso determinante o comprometido en la síntesis de purina porque el PRPP se utiliza en otras vías.] AMP, monofosfato de adenosina; P, fosfato; P_i, fosfato inorgánico.

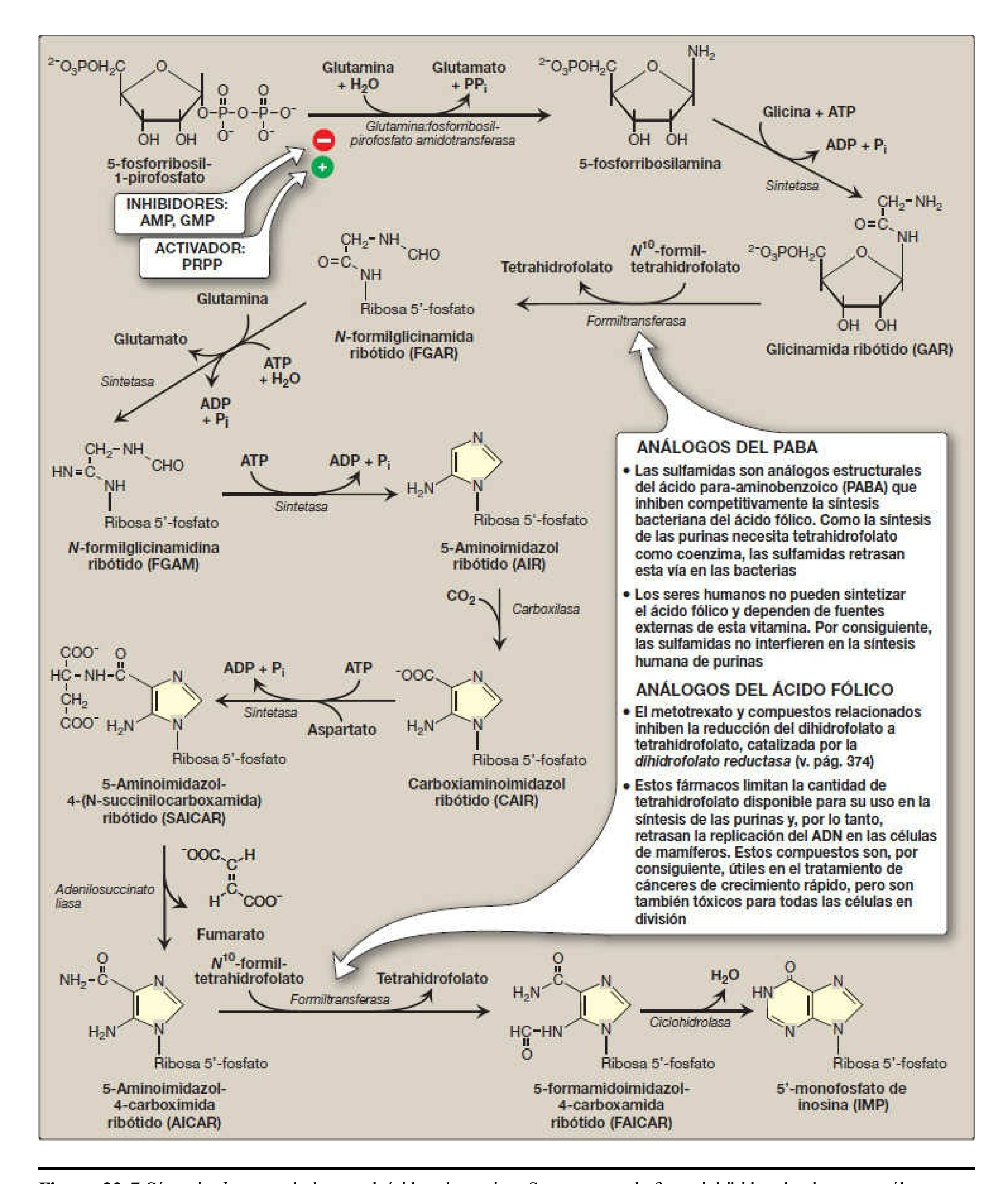


Figura 22-7 Síntesis *de novo* de los nucleótidos de purina. Se muestra el efecto inhibidor de algunos análogos estructurales. ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; GMP, monofosfato de guanosina; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

Los inhibidores de la síntesis de purinas humanas son extremadamente tóxicos

para los tejidos, en especial para las estructuras en desarrollo, como las propias del feto, o para los tipos de células que normalmente se duplican con rapidez, entre ellas las células de la médula ósea, la piel, el tubo digestivo, el sistema inmunitario o los folículos capilares. Como resultado, las personas que toman esos antineoplásicos pueden experimentar efectos adversos como anemia, trastornos gastrointestinales, descamación de la piel, inmunodeficiencias y calvicie.

E. Síntesis de monofosfato de adenosina y guanosina

La conversión del IMP en AMP o GMP utiliza una vía de dos etapas que necesita energía (fig. 22-8). Nótese que la síntesis del AMP necesita el trifosfato de guanosina (GTP) como fuente de energía, mientras que la síntesis del GMP necesita el ATP. Por otro lado, la primera reacción en cada vía es inhibida por el producto final de la misma. Esto proporciona un mecanismo para desviar el IMP hacia la síntesis de las purinas presentes en menores cantidades. Si tanto el AMP como el GMP están presentes en cantidades adecuadas, se desactiva la vía de la síntesis de purinas *de novo* en la etapa de la *amidotransferasa*.

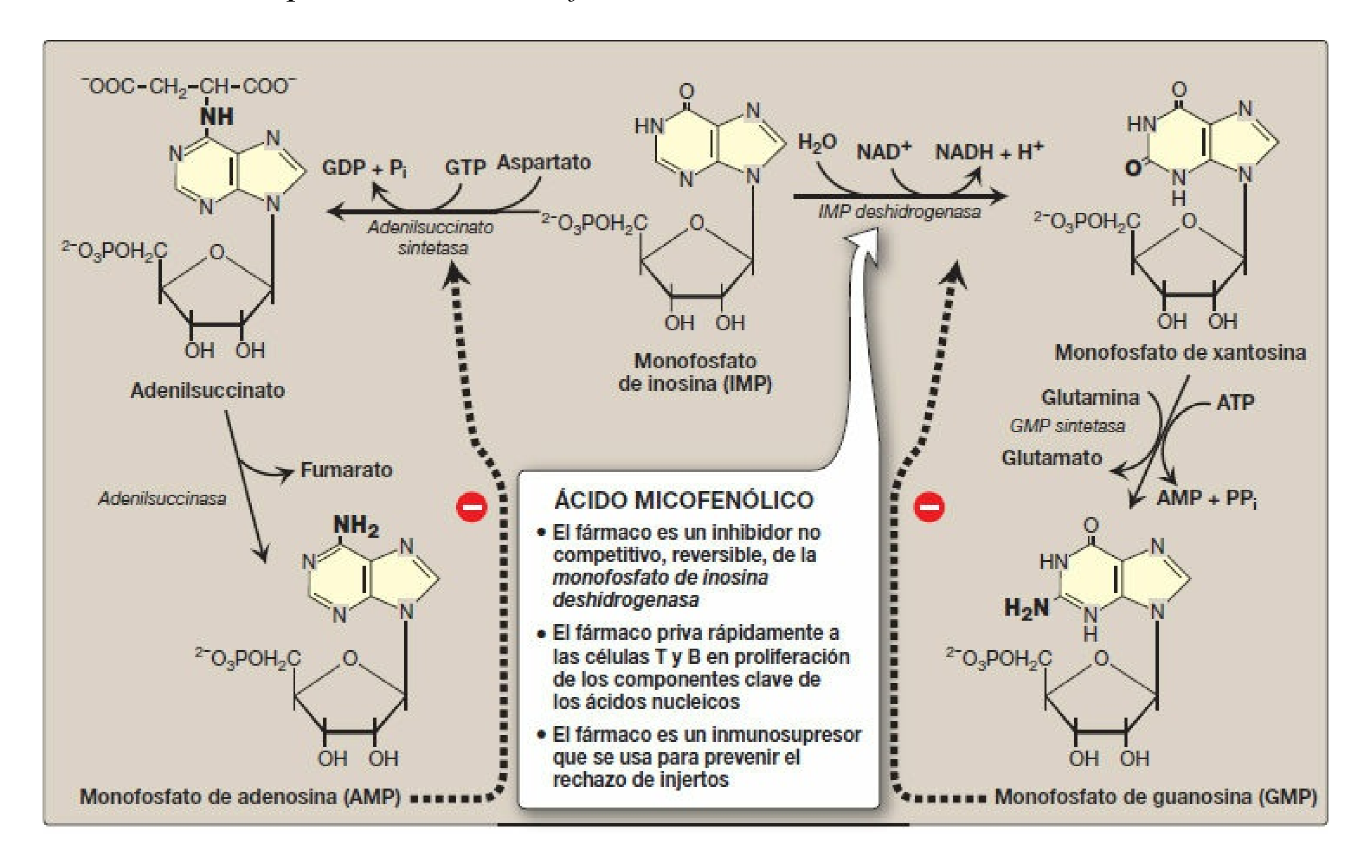


Figura 22-8 Conversión del IMP en AMP y GMP que muestra la inhibición por retroalimentación. [Nota: el AMP también se denomina adenilato. El GMP también se denomina guanilato.] AMP, monofosfato de adenosina; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato.

F. Conversión de los monofosfatos de nucleósido en difosfatos y trifosfatos de nucleósido

Los difosfatos de nucleósido se sintetizan a partir de los monofosfato de nucleósido correspondientes por las *nucleósido monofosfato cinasas* específicas de cada base (fig. 22-9). [Nota: estas *cinasas* no discriminan entre la ribosa o la desoxirribosa en el sustrato.] El ATP es generalmente la fuente del fosfato transferido, porque está presente en concentraciones más elevadas que los otros trifosfatos de nucleósido. La *adenilato cinasa* es particularmente activa en el hígado y en el músculo, donde hay un gran recambio de energía del ATP. Su función es mantener un equilibrio entre los nucleótidos de adenina (AMP, ADP y ATP). Los difosfatos y los trifosfatos de nucleósidos se interconvierten por acción de la *nucleósido difosfato cinasa,* una enzima que, a diferencia de las *monofosfato cinasas,* tiene una especificidad amplia.

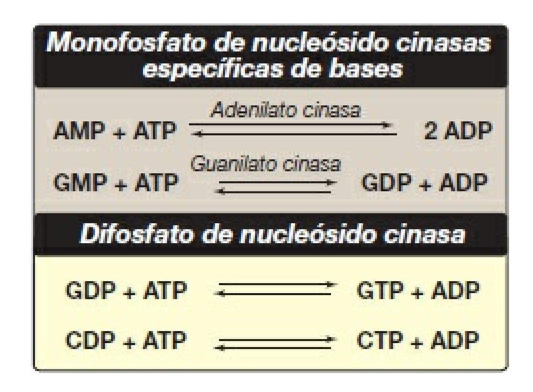


Figura 22-9 Conversión de monofosfatos de nucleósido en difosfatos y trifosfatos de nucleósido. ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; CDP, difosfato de citidina; CTP, trifosfato de citidina; GDP, difosfato de guanosina; GMP, monofosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina.

G. Vía de rescate para las purinas

Las purinas que proceden del recambio normal de los ácidos nucleicos celulares, o la pequeña cantidad que se obtiene de la dieta y no se degrada, pueden convertirse en trifosfatos de nucleósido y ser utilizadas por el organismo. Esto se conoce como «la vía de rescate» de las purinas. [Nota: la vía de rescate es en especial importante en el cerebro.]

1. **Vías de rescate de las bases de purina hasta los nucleótidos:** intervienen dos enzimas: la *adenina fosforribosiltransferasa (APRT)* y la *hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT).* Ambas enzimas utilizan el PRPP como fuente del grupo ribosa 5-fosfato (fig. 22-10). La liberación del pirofosfato y su posterior hidrólisis por medio de la *pirofosfatasa* hacen que estas reacciones sean irreversibles. [Nota: la adenosina es el único nucleósido de purina que se rescata. Se fosforila a AMP por acción de la *adenosina cinasa.*]
2. **Síndrome de Lesch-Nyhan:** el síndrome de Lesch-Nyhan es un trastorno recesivo raro, ligado al cromosoma X, asociado con una carencia prácticamente total de

HGPRT. La carencia provoca una incapacidad para rescatar la hipoxantina o la guanina, como consecuencia de lo cual se producen cantidades excesivas de ácido úrico, el producto final de la degradación de purinas (v. pág. 298). Además, la falta de esta vía de rescate hace que aumenten los niveles de PRPP y disminuyan los de IMP y GMP. Como resultado, *la glutamina:fosforribosilpirofosfato amidotransferasa* (el paso regulado en la síntesis de las purinas) tiene exceso de sustrato y disponibilidad reducida de inhibidores, por lo que aumenta la síntesis *de novo* de las purinas. La combinación de una reducción de la reutilización de las purinas y un aumento de su síntesis tiene como consecuencia un aumento de la degradación de las purinas y la producción de grandes cantidades de ácido úrico, que hacen del síndrome de Lesch-Nyhan una causa hereditaria de hiperuricemia. En pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan, la hiperuricemia provoca con frecuencia la formación de cálculos de ácido úrico en los riñones (urolitiasis) y el depósito de cristales de urato en las articulaciones (artritis gotosa) y en los tejidos blandos. Además, el síndrome se caracteriza por disfunción motriz, déficit cognitivo y trastornos del comportamiento, que incluyen la automutilación (p. ej., el paciente se muerde los labios y los dedos, tal como se muestra en la figura 22-11).

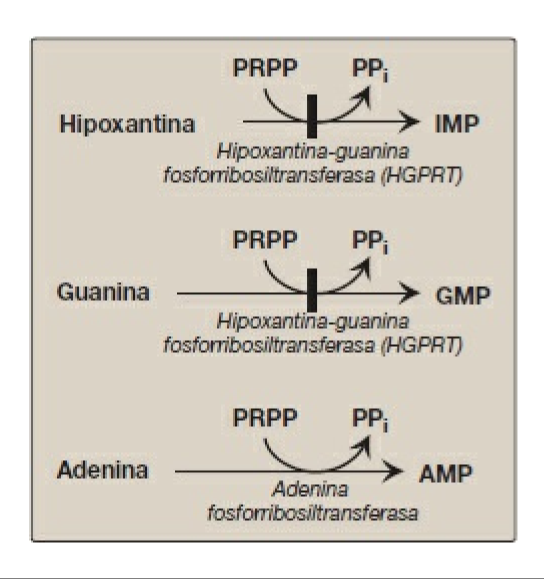


Figura 22-10 Vías de rescate de la síntesis de los nucleótidos de purina. [Nota: la carencia prácticamente completa de *HGPRT* produce el síndrome de Lesch-Nyhan. Las carencias parciales de *HGPRT* son conocidas. A medida que aumenta la enzima funcional, disminuye la intensidad del síntoma.] AMP, monofosfato de adenosina; GMP, monofosfato de guanosina; IMP, monofosfato de inosina; PP_i, pirofosfato; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

IV. SÍNTESIS DE DESOXIRRIBONUCLEÓTIDOS

Los nucleótidos que se han descrito hasta ahora contienen ribosa (ribonucleótidos). Los nucleótidos necesarios para la síntesis del ADN, sin embargo, son los 2'-desoxirribonucleótidos, que se producen a partir de los difosfatos de ribonucleósidos por acción de la enzima *ribonucleótido reductasa* durante la fase S del ciclo celular (v. pág.

407). [Nota: la misma enzima actúa en los ribonucleótidos de pirimidina.]

A. Ribonucleótido reductasa

La *ribonucleótido reductasa (difosfato de ribonucleósido reductasa)* está compuesta por dos subunidades diméricas no idénticas, R1 y R2, y es específica para la reducción de los difosfatos de nucleósido púrico (ADP y GDP) y pirimidínico (CDP y UDP) a sus formas desoxi (dADP, dGDP, dCDP y dUDP). Los dadores inmediatos de los átomos de hidrógeno necesarios para la reducción del grupo 2'-hidroxilo son dos grupos sulfhidrilo de la propia enzima, que durante la reacción forman un enlace disulfuro (fig. 22-12).



Figura 22-11 Lesiones en los labios de pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan causadas por automutilación.

1. **Regeneración de la enzima reducida:** para que la *ribonucleótido reductasa* siga produciendo los desoxirribonucleótidos, debe reducirse el enlace disulfuro creado durante la producción del 2'-desoxicarbono. La fuente de los equivalentes reductores para este propósito es la tiorredoxina, una coenzima peptídica de la *ribonucleótido reductasa.* La tiorredoxina contiene 2 residuos de cisteína separados por 2 aminoácidos en la cadena peptídica. Los dos grupos sulfhidrilo de la tiorredoxina donan sus átomos de hidrógeno a la *ribonucleótido reductasa* formándose un puente disulfuro en el proceso (v. pág. 19).
2. **Regeneración de la tiorredoxina reducida:** la tiorredoxina debe convertirse nuevamente en su forma reducida para continuar llevando a cabo su función. Los equivalentes reductores necesarios son propocinados por el NADPH + H^+, y la reacción está catalizada por la enzima *tiorredoxina reductasa* (v. fig. 22-12).

B. Regulación de la síntesis de desoxirribonucleótidos

La *ribonucleótido reductasa* es responsable del mantenimiento de un suministro equilibrado de los desoxirribonucleótidos necesarios para la síntesis del ADN. Para lograr esto, la regulación de la enzima es compleja. Además del sitio catalítico (activo), en la enzima hay sitios alostéricos que intervienen en la regulación de su actividad (fig. 22-13).

1. **Sitios de actividad:** la unión del dATP a los sitios alostéricos (conocidos como los sitios de actividad) en la enzima inhibe la actividad catalítica total de la enzima y, por consiguiente, evita la reducción de cualquiera de los 4 difosfatos de nucleósido. Esto evita eficazmente la síntesis del ADN y explica la toxicidad observada cuando aumentan los niveles de dATP en condiciones como la carencia de *adenosina desaminasa* (v. pág. 301). Por el contrario, el ATP unido a estos sitios activa la enzima.

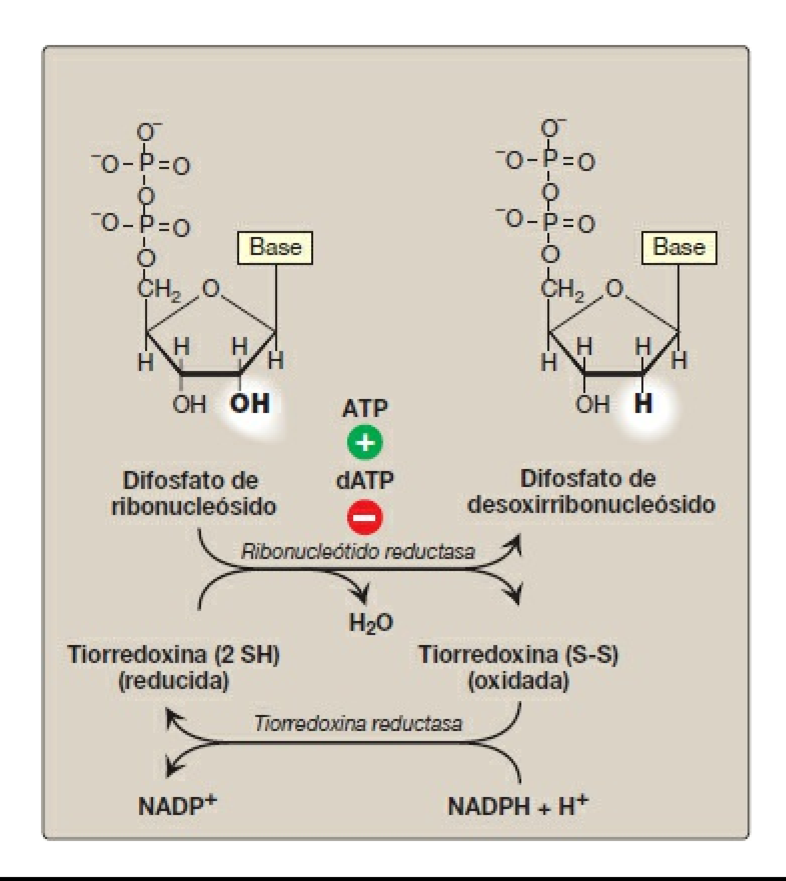


Figura 22-12 Conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. dATP, trifosfato de desoxiadenosina; NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

2. **Sitios de especificidad del sustrato:** la unión de los trifosfatos de nucleósido a los sitios alostéricos adicionales en la enzima (conocidos como los sitios de especificidad del sustrato) regula la especificidad del sustrato, causando un aumento en la conversión de diferentes especies de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos mientras son necesarios para la síntesis del ADN. Por ejemplo, la unión del trifosfato de desoxitimidina en los sitios de especificidad causa un cambio

conformacional que permite la reducción del GDP al dGDP en el sitio catalítico.

El fármaco hidroxiurea (hidroxicarbamida) inhibe la *ribonucleótido reductasa* y por lo tanto inhibe la generación de sustratos para la síntesis de ADN. La hidroxiurea es una sustancia antineoplásica y se utiliza en el tratamiento de cánceres tales como el melanoma. La hidroxiurea se utiliza también en el tratamiento de la drepanocitosis (v. pág. 36). Sin embargo, el aumento de la hemoglobina fetal observado con la hidroxiurea no se debe a su efecto sobre la *ribonucleótido reductasa.*

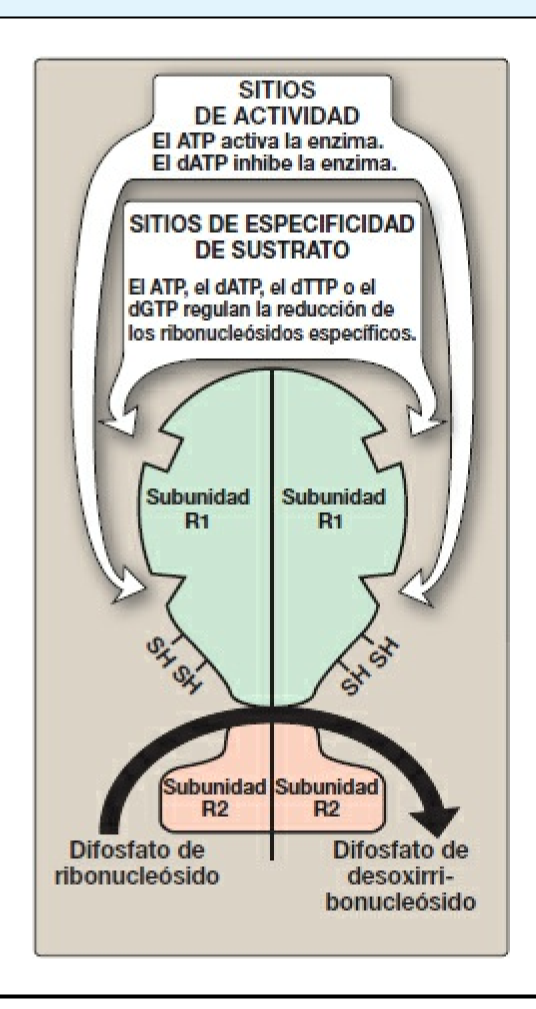


Figura 22-13 Regulación de la *ribonucleótido reductasa.* dATP, trifosfato de desoxiadenosina; dGTP, trifosfato de desoxiguanosina dTTP, trifosfato de desoxitimidina.

V. DEGRADACIÓN DE LOS NUCLEÓTIDOS DE PURINA

La degradación de los ácidos nucleicos de la dieta tiene lugar en el intestino delgado, donde una familia de enzimas pancreáticas hidroliza los ácidos nucleicos a nucleótidos. En el interior de las células de la mucosa intestinal, los nucleótidos de purina son secuencialmente degradados por enzimas específicas a nucleósidos y bases libres, y el

ácido úrico es el producto final de esta vía. [Nota: los nucleótidos de purina procedentes de la síntesis *de novo* se degradan principalmente en el hígado. Las bases libres se envían del hígado a tejidos periféricos en que se les rescata.]

A. Degradación de los ácidos nucleicos de la dieta en el intestino delgado

Las *ribonucleasas* y las *desoxirribonucleasas* secretadas por el páncreas hidrolizan el ARN y el ADN a oligonucleótidos. Los oligonucleótidos son ulteriormente hidrolizados por las *fosfodiesterasas* pancreáticas, produciendo una mezcla de 3’-mononucleótidos y 5’-mononucleótidos. En las células de la mucosa intestinal, una familia de *nucleotidasas* retira hidrolíticamente los grupos fosfato y libera los nucleósidos, que son degradados aún más por *nucleosidasas (nucleósido fosforilasas)* hasta bases libres más (desoxi) ribosa 1-fosfato. Las bases púricas de la dieta no se utilizan en grado apreciable para la síntesis de los ácidos nucleicos de los tejidos. En su lugar, las células de la mucosa intestinal convierten generalmente las purinas de la dieta en ácido úrico. La mayor parte del ácido úrico entra en la sangre y acaba excretándose en la orina. En la figura 22-14 se muestra un resumen de esta vía. [Nota: los mamíferos diferentes a los primates expresan *urato oxidasa (uricasa),* que escinde el anillo purínico para generar alantoína. La *urato oxidasa* recombinante modificada se utiliza clínicamente para disminuir la concentración de urato.]

B. Formación del ácido úrico

En la figura 22-15 se muestra un resumen de las etapas de la producción del ácido úrico y las enfermedades genéticas asociadas a carencias de las enzimas de degradación específicas. [Nota: los números indicados entre corchetes se refieren a reacciones específicas de la figura.]

[1] Se elimina un grupo amino del AMP para producir IMP por la *AMP desaminasa* o de la adenosina para producir inosina (hipoxantina ribosa) por acción de la *adenosina desaminasa.*

[2] El IMP y el GMP se convierten en sus formas nucleósido (inosina y guanosina) por acción de la *5’-nucleotidasa*.

[3] La *purina nucleósido fosforilasa* convierte la inosina y la guanosina en sus bases púricas respectivas, hipoxantina y guanina. [Nota: una *mutasa* interconvierte la ribosa 1-fosfato y la ribosa 5-fosfato.]

[4] La guanina se desamina para formar xantina.

[5] La hipoxantina es oxidada por la *xantina oxidasa* a xantina, que luego es oxidada por la *xantina oxidasa* a ácido úrico, el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. El ácido úrico se excreta principalmente en la orina.

C. Enfermedades asociadas con la degradación de las purinas

1. **Gota:** la gota es un trastorno caracterizado por niveles elevados de ácido úrico (el

producto final del catabolismo de las purinas) en la sangre (hiperuricemia) como consecuencia de la producción excesiva o de la excreción defectuosa del ácido úrico. La hiperuricemia puede provocar la precipitación de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones, así como una respuesta inflamatoria a los cristales, que causan primero la artritis gotosa aguda y posteriormente la crónica. Las masas nodulares de cristales del UMS (tofos) pueden depositarse en los tejidos blandos, lo que provoca la gota tofácea crónica (fig. 22-16). También puede observarse la formación de cálculos de ácido úrico en el riñón (urolitiasis). [Nota: la hiperuricemia, aunque necesaria, no es suficiente para causar gota, pero la gota siempre va precedida de hiperuricemia. Ésta suele ser asintomática aunque puede ser indicativa de enfermedades concomitantes tales como hipertensión.] El diagnóstico definitivo de la gota requiere la aspiración y el examen del líquido sinovial de una articulación afectada (o del material de un tofo) (fig. 22-17) usando microscopia de luz polarizada para confirmar la presencia de los cristales del UMS con forma de aguja (fig. 22-18).

a. **Excreción defectuosa del ácido úrico:** en más del 90 % de las personas, la hiperuricemia es causada por la baja excreción del ácido úrico. Esta última puede ser primaria, por defectos de excreción inherentes aún no identificados, o secundaria a los procesos conocidos de la enfermedad que afectan a cómo procesa el riñón el urato (p. ej., en la acidosis láctica, el lactato aumenta la reabsorción renal de urato, por lo que disminuye su excreción) y a factores ambientales como el uso de fármacos (p. ej., los diuréticos tiacídicos, o la exposición al plomo (gota del saturnismo).

b. **Producción excesiva de ácido úrico:** una causa menos común de hiperuricemia es por producción excesiva de ácido úrico. La hiperuricemia primaria es, en su mayor parte, idiopática (que no tiene causa conocida). Sin embargo, varias mutaciones identificadas en el gen de la *PRPP sintetasa* ligado al cromosoma X provocan una enzima con una velocidad máxima ($V_{máx}$) aumentada (v. pág. 58) para la producción del PRPP, una K_m más baja (v. pág. 59) para la ribosa 5-fosfato o una sensibilidad disminuida a los nucleótidos de purinas, sus inhibidores alostéricos (v. pág. 62). En cada caso, el aumento de la disponibilidad del PRPP aumenta la producción de las purinas, lo que provoca niveles elevados de ácido úrico en el plasma. El síndrome de Lesch-Nyhan (v. pág. 296) también causa hiperuricemia como consecuencia de la reducción de la reutilización de la hipoxantina y de la guanina en la vía de rescate y el posterior aumento de disponibilidad del PRPP. La hiperuricemia secundaria suele ser consecuencia del aumento de la disponibilidad de purinas (p. ej., en los pacientes con trastornos mieloproliferativos o que están en tratamiento con quimioterapia y por lo tanto tienen una alta tasa de recambio celular). La hiperuricemia puede también ser consecuencia de enfermedades metabólicas aparentemente no relacionadas, como la enfermedad de von Gierke (v. fig. 11-8 en pág. 130) o la intolerancia

hereditaria a la fructosa (v. pág. 138).

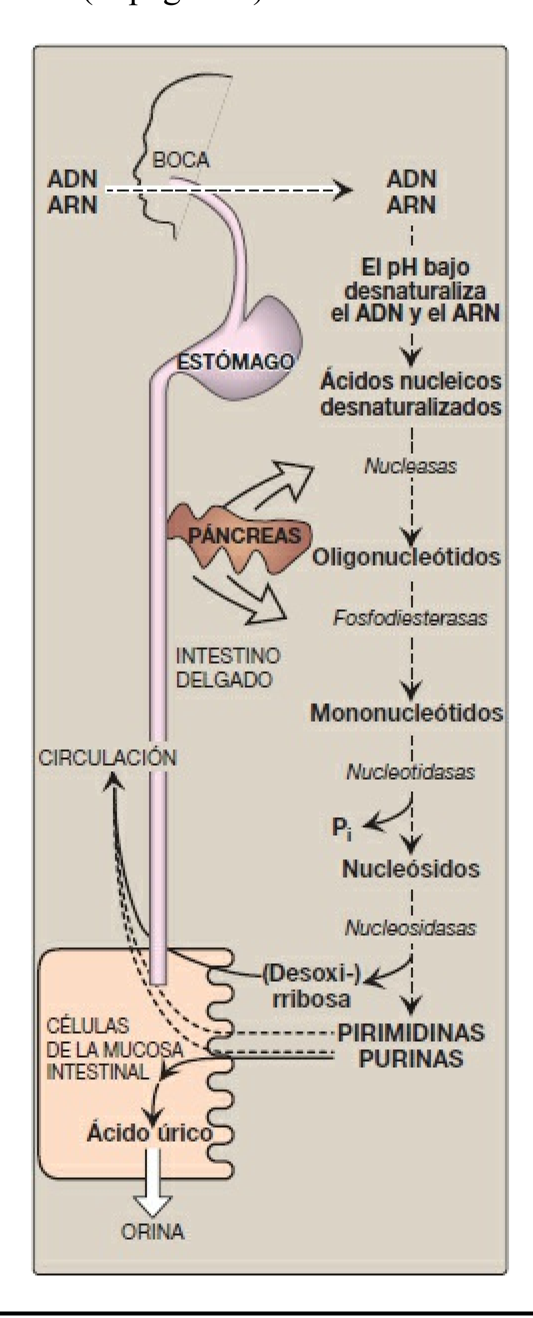


Figura 22-14 Digestión de los ácidos nucleicos de la dieta. [Nota: gran parte del metabolismo de los mononucleótidos ocurre dentro de las células de la mucosa intestinal.] P_i, fosfato inorgánico.

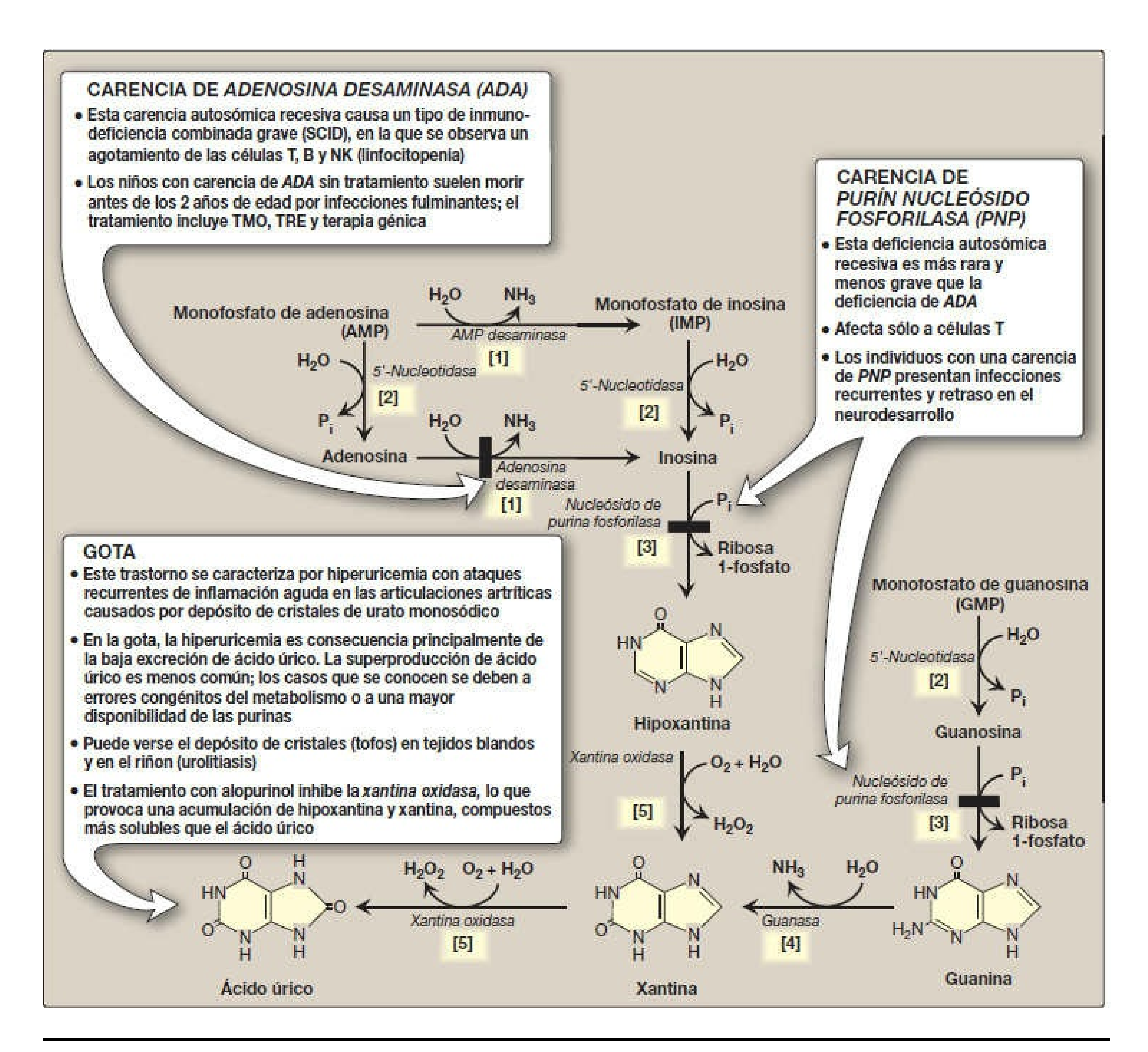


Figura 22-15 Degradación de los nucleótidos de purina a ácido úrico. Se ilustran algunas de las enfermedades genéticas asociadas con esta vía. [Nota: los números indicados entre corchetes se refieren a las correspondientes citas numeradas en el texto.] P_i, fosfato inorgánico; TMO, trasplante de médula ósea; TRE, tratamiento de reposición enzimática.

Una dieta rica en carnes, productos del mar (en especial mariscos) y etanol se asocia con un mayor riesgo de gota, mientras que una alimentación rica en productos lácteos bajos en grasa se relaciona con menor riesgo.

booksmedicos.org



Figura 22-16 Gota tofácea.

c. **Tratamiento de la gota:** los ataques agudos de gota se tratan con antiinflamatorios. Se utilizan la colchicina, los esteroides como la prednisona y los antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina. [Nota: la colchicina impide la formación de microtúbulos, reduciendo así el movimiento de los neutrófilos a la zona afectada. Como los otros antiinflamatorios, no tiene ningún efecto sobre los niveles de ácido úrico.] Las estrategias terapéuticas a largo plazo para la gota consisten en bajar el nivel de ácido úrico por debajo del punto de saturación (6,5 mg/dl), evitando así la precipitación de los cristales de urato. Los agentes uricosúricos, como el probenecid o la sulfinpirazona, que aumentan la excreción renal de ácido úrico, se utilizan en los pacientes «infraexcretores» de ácido úrico. El alopurinol, un análogo estructural de la hipoxantina, inhibe la síntesis de ácido úrico y se utiliza en los pacientes que son «sobreproductores» de ácido úrico. El alopurinol se convierte en el organismo en oxipurinol, que inhibe la *xantina oxidasa (XO)* y da como resultado una acumulación de hipoxantina y de xantina (v. fig. 22-15), compuestos más solubles que el ácido úrico y, por consiguiente, con menor probabilidad de desencadenar una respuesta inflamatoria. En los pacientes con niveles normales de *HGPRT,* la hipoxantina puede reutilizarse en la vía de rescate, reduciendo los niveles del PRPP y, por lo tanto, la síntesis *de novo* de las purinas. El febuxostat, un inhibidor no purínico de la *XO,* está disponible comercialmente. [Nota: la concentración sanguínea de ácido úrico normalmente es cercana al punto de saturación. Una causa de ello podrían ser los intensos efectos antioxidantes de dicho ácido.]

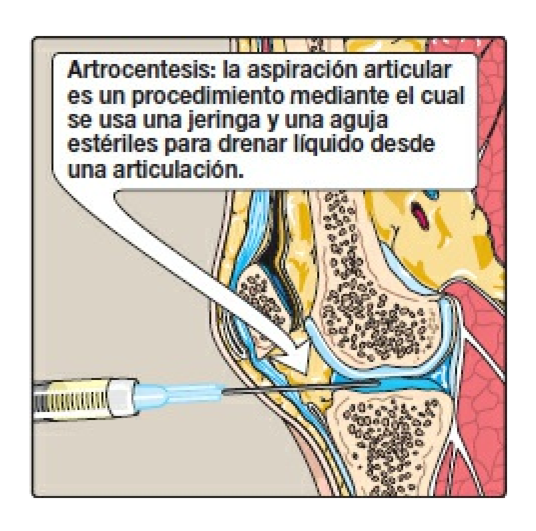


Figura 22-17 El análisis del líquido articular puede ayudar a definir las causas de la hinchazón de una articulación o artritis, como infecciones, gota y enfermedad reumatoidea.

2. **Carencia de adenosina desaminasa:** la *adenosina desaminasa (ADA)* se expresa en diversos tejidos, pero en el ser humano, los linfocitos tienen la actividad más elevada de esta enzima citoplásmica. Una carencia de *ADA* provoca una acumulación de adenosina, que se convierte en sus formas ribonucleótido o desoxirribonucleótido por la acción de las *cinasas* celulares. A medida que aumentan los niveles del dATP se inhibe la *ribonucleótido reductasa,* evitando así la producción de todos los nucleótidos que contienen desoxirribosa (v. pág. 297). Por consiguiente, las células no pueden sintetizar ADN y dividirse. [Nota: el dATP y la adenosina que se acumulan en la carencia *ADA* inducen la detención del desarrollo y la apoptosis de los linfocitos.] En su forma más grave, este trastorno autosómico recesivo causa un tipo de enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) que incluye una disminución de las células T, B y *natural killer*. Se estima que en Estados Unidos la carencia de *ADA* es responsable de aproximadamente el 14 % de todos los casos de SCID. El tratamiento consiste en el trasplante de médula ósea, el tratamiento de reposición enzimática y terapia génica. Sin el tratamiento adecuado, los niños con este trastorno mueren generalmente por infección a la edad de 2 años. [Nota: la deficiencia *de purín nucleósido fosforilasa* causa una inmunodeficiencia menos grave, principalmente de linfocitos T.]



Figura 22-18 La gota puede diagnosticarse por la presencia de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa en el líquido sinovial aspirado examinado por medio de microscopia de luz polarizada. Aquí, los cristales están en el interior de leucocitos polimorfonucleares.

VI. SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE LAS PIRIMIDINAS

A diferencia de la síntesis del anillo de purina, que se construye sobre una ribosa 5-fosfato preexistente, el anillo de pirimidina se sintetiza antes de unirse a la ribosa 5-fosfato, que es donada por el PRPP. Las fuentes de los átomos del anillo de pirimidina son la glutamina, el CO_2 y el aspartato (fig. 22-19).

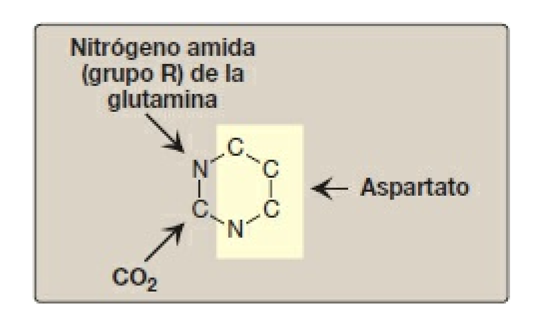


Figura 22-19 Procedencia de los átomos del anillo de pirimidina.

A. Síntesis del carbamoil-fosfato

La etapa regulada de esta vía en las células de los mamíferos es la síntesis del carbamoil-fosfato a partir de la glutamina y del CO_2, catalizada por la *carbamoil-fosfato sintetasa II (CPS).* La *CPS II* es inhibida por el trifosfato de uridina, el producto final de esta vía, que puede convertirse en los otros nucleótidos de pirimidina, y es activada por PRPP. [Nota: el carbamoil-fosfato, sintetizado por la *CPS I,* es también un precursor de la urea (v. pág. 253). Los defectos en la *ornitina transcarbamilasa* del ciclo de la urea promueven la síntesis de pirimidina a causa de una mayor disponibilidad de carbamoil-fosfato. En la figura 22-20 se presenta una comparación de las dos enzimas.]

B. Síntesis del ácido orótico

La segunda etapa en la síntesis de las pirimidinas es la formación de carbamoil-aspartato, catalizada por la *aspartato transcarbamoilasa*. A continuación, la *dihidroorotasa* cierra el anillo de pirimidina. El dihidroorotato resultante se oxida para producir ácido orótico (orotato), como se muestra en la figura 22-21. La enzima que produce el orotato, la *dihidroorotato deshidrogenasa,* es una flavoproteína asociada con la membrana mitocondrial interna. El resto de las enzimas de la biosíntesis de las pirimidinas son citosólicas. [Nota: las tres primeras actividades enzimáticas de esta vía (*CPS II, aspartato transcarbamoilasa* y *dihidroorotasa*) son en realidad tres dominios catalíticos diferentes de un solo polipéptido conocido como CAD por la primera letra del nombre de cada dominio. (V. pág. 18 para más información sobre los

dominios.) Éste es un ejemplo de un polipéptido multifuncional o multicatalítico que facilita la síntesis ordenada de un compuesto importante. En la síntesis del nucleótido de purina IMP también participan proteínas multifuncionales.]

	CPS I	CPS II
Localización celular	Mitocondrias	Citosol
Vía involucrada	Ciclo de la urea	Síntesis de las pirimidinas
Fuente del nitrógeno	Amoníaco	Grupo γ-amida de la glutamina
Reguladores	Activador: *N*-acetil-glutamato	Activador: PRPP Inhibidor: UTP

Figura 22-20 Resumen de las diferencias entre las *carbamoil-fosfato sintetasas (CPS) I* y *II.* PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato; UTP, trifosfato de uridina.

C. Formación de un nucleótido de pirimidina

El anillo terminado de la pirimidina se convierte en el nucleótido monofosfato de orotidina (OMP) en la segunda etapa de la síntesis del nucleótido de pirimidina (v. fig. 22-21). Una vez más, el PRPP es el dador de ribosa 5-fosfato. La enzima *orotato fosforribosiltransferasa* produce el OMP y libera el pirofosfato, lo que hace que la reacción sea biológicamente irreversible. [Nota: por consiguiente, tanto la síntesis de purinas como la de pirimidinas necesita glutamina, ácido aspártico y PRPP como precursores esenciales.] El OMP, el mononucleótido de pirimidina progenitor, se convierte en monofosfato de uridina (UMP) por acción de la *orotidilato descarboxilasa,* que elimina el grupo carboxilo. La *orotato fosforribosiltransferasa* y la *orotidilato descarboxilasa* son también dominios catalíticos de una cadena polipeptídica única llamada *UMP sintasa*. La aciduria orótica (un trastorno muy raro) puede ser causada por carencia de una o ambas actividades de esta enzima bifuncional, que provoca la aparición de ácido orótico en la orina (v. fig. 22-21). El UMP es fosforilado de manera secuencial a UDP y UTP. [Nota: el UDP es un sustrato para la *ribonucleótido reductasa,* que genera dUDP. El dUDP se fosforila a dUTP, que la *UTP difosfatasa (dUTPasa)* hidroliza con rapidez a dUMP. La *dUTPasa* tiene después un cometido importante en la reducción de la disponibilidad de dUTP como sustrato para la síntesis de ADN, con lo cual previene la incorporación errónea de uracilo al ADN.]

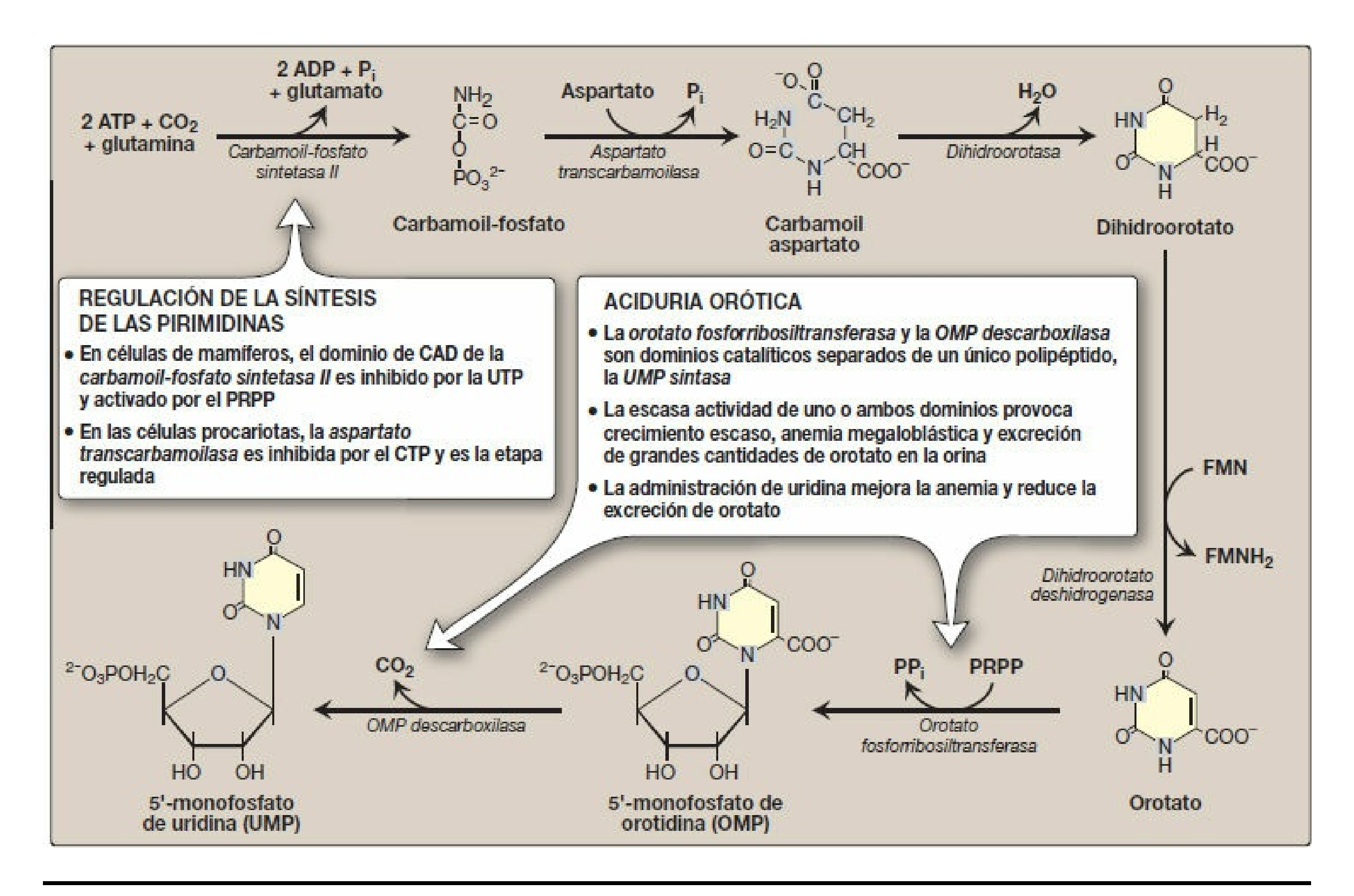


Figura 22-21 Síntesis *de novo* de pirimidinas. ADP, difosfato de adenosina; CTP, trifosfato de citidina; FMN (H_2), mononucleótido de flavina; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

D. Síntesis de trifosfato de citidina

El trifosfato de citidina (CTP) se produce por aminación del UTP por la *CTP sintetasa* (fig. 22-22), donde la glutamina proporciona nitrógeno. [Nota: parte del CTP se desfosforila a difosfato de citidina (CDP), que es un sustrato para la *ribonucleótido reductasa.* El producto dCDP puede fosforilarse a dCTP para la síntesis de ADN o desfosforilarse a dCMP que es desaminado a dUMP.]

E. Síntesis de monofosfato de desoxitimidina

El dUMP se convierte en monofosfato de desoxitimidina (dTMP) por medio de la *timidilato sintasa,* que utiliza el N^5, N^{10}-metilentetrahidrofolato como fuente del grupo metilo (v. pág. 267 para información sobre esta coenzima). Ésta es una reacción inusual en el sentido de que el tetrahidrofolato (THF) contribuye no sólo con una unidad de 1 carbono sino también con 2 átomos de hidrógeno del anillo de pteridina, lo que provoca la oxidación del THF a dihidrofolato (DHF; fig. 22-23). Los inhibidores de la *timidilato sintasa* son análogos de la timina como el 5-fluorouracilo, que sirven de agentes antitumorales. El 5-fluorouracilo se convierte metabólicamente en 5-monofosfato de fluorodesoxiuridina (5-FdUMP), que se une permanentemente a la *timidilato sintasa* inactiva, lo que convierte el fármaco en un inhibidor «suicida» (v. pág. 60). El DHF puede reducirse a THF por la *dihidrofolato reductasa* (v. fig.

28-3, pág. 374), una enzima que se inhibe en presencia de análogos del folato como el metotrexato. Disminuyendo el suministro de THF, estos fármacos no sólo inhiben la síntesis de las purinas (v. fig. 22-7), sino que, al evitar la metilación del dUMP a dTMP, también disminuyen la disponibilidad de este componente esencial del ADN. Se inhibe la síntesis del ADN y se retrasa el crecimiento celular. Así, estos fármacos se utilizan para reducir la velocidad de crecimiento de las células cancerosas. [Nota: el aciclovir (un análogo de la purina) y el AZT (3'-acido-3'-desoxitimidina, un análogo de la pirimidina) se utilizan para tratar las infecciones del virus del herpes simple y el virus de la inmunodeficiencia humana, respectivamente. Cada uno de ellos inhibe la *ADN polimerasa* vírica.]

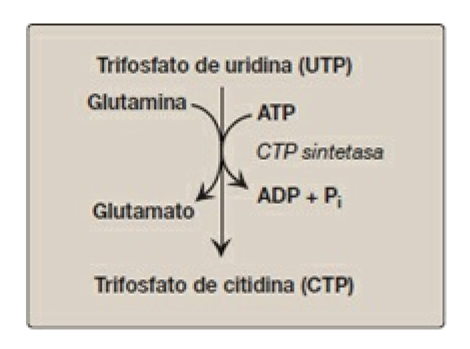


Figura 22-22 Síntesis de CTP a partir de UTP. [Nota: el CTP, necesario para la síntesis de ARN, se convierte en dCTP para la síntesis de ADN.] ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

F. Degradación y vía de rescate de las pirimidinas

A diferencia del anillo de purina, que en humanos no es escindido, el anillo de pririmidina se abre y degrada a productos muy solubles, la β-alanina (de la degradación de CMP y UMP) y el β-aminoisobutirato (de la degradación del TMP), con la producción de NH_3 y CO_2. Las bases de pirimidina pueden ser rescatadas para los nucleósidos, que son fosforilados a nucleótidos. Sin embargo, su elevada solubilidad hace que el rescate de pirimidina sea menos importante clínicamente que el de las purinas. [Nota: el rescate de los nucleósidos de pirimidina es la base para el uso de uridina en el tratamiento de la aciduria orótica.]

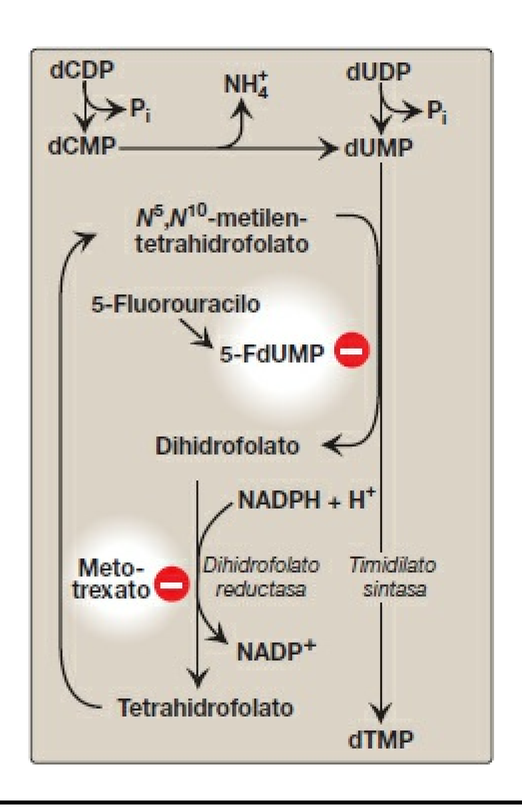


Figura 22-23 Síntesis del dTMP a partir del dUMP. Se ilustran los sitios de acción de los antineoplásicos.

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **nucleótidos** están compuestos por una **base nitrogenada** (**adenina** = **A, guanina** = **G, citosina** = **C, uracilo** = **U** y **timina** = **T**), una **pentosa** y 1, 2 o 3 **grupos fosfato** (fig. 22-24). Las A y G son **purinas;** las C, U y T son **pirimidinas.** Si el azúcar es la **ribosa,** el nucleótido es un **fosfato de ribonucleósido** (p. ej., el monofosfato de adenosina [AMP]) y puede tener varias funciones en la célula, entre ellas ser un componente del **ARN.** Si el azúcar es la **desoxirribosa,** el nucleótido es un **fosfato de desoxirribonucleósido** (p. ej., el desoxi-AMP) y se encontrará casi exclusivamente como componente del **ADN.** La **etapa determinante** en la **síntesis de las purinas** usa el **5-fosforribosil-1-pirofosfato** (**PRPP,** una «pentosa activada» que proporciona el grupo ribosa-fosfato para la síntesis *de novo* de las purinas y las pirimidinas y para el rescate de las purinas) y el nitrógeno de la **glutamina** para producir la fosforribosil amina. La enzima es la ***glutamina:PRPP amidotransferasa;*** es **inhibida** por el **AMP** y el **monofosfato de guanosina (GMP,** los productos finales de la vía) y activada por el PRPP. Los nucleótidos de purina pueden producirse también a partir de bases púricas preformadas usando las **reacciones de rescate** catalizadas por la ***adenina fosforribosiltransferasa (APRT)*** y la ***hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT).*** Una carencia casi total de la *HGPRT* causa el **síndrome de Lesch-Nyhan,** una forma hereditaria grave de gota, acompañada por automutilación compulsiva. Todos los desoxirribonucleótidos se sintetizan a partir

de ribonucleótidos por acción de la enzima ***ribonucleótido reductasa.*** Esta enzima está muy regulada (p. ej., **es fuertemente inhibida por el trifosfato de desoxiadenosina [dATP],** un compuesto que se produce en exceso en las células de la médula ósea en personas con **carencia de** *adenosina desaminasa*). Este síndrome causa una **enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave.** El producto final de la degradación de las purinas es el **ácido úrico,** un compuesto cuya producción excesiva o excreción defectuosa causa **hiperuricemia,** la cual, si se acompaña del depósito de cristales de urato monosódico en articulaciones y tejidos blandos, y una reacción inflamatoria a estos cristales, da por resultado **gota.** La primera etapa en la **síntesis de las pirimidinas,** la producción del carbamoil-fosfato por medio de la ***carbamoil-fosfato sintasa II,*** es la etapa **regulada** de esta vía (es **inhibida** por el **trifosfato de uridina** [**UTP]** y **activada** por el **PRPP**). El UTP producido por esta vía puede convertirse en trifosfato de citidina. El monofosfato de desoxiuridina puede convertirse en **monofosfato de desoxitimidina** gracias a la ***timidilato sintasa,*** enzima a la que se dirige la acción de antineoplásicos como el **5-fluorouracilo.** La regeneración del tetrahidrofolato a partir del dihidrofolato producido en la reacción de la *timidilato sintasa* requiere ***dihidrofolato reductasa,*** una enzima que es la diana del **metotrexato.** La degradación de pirimidina proporciona productos solubles.

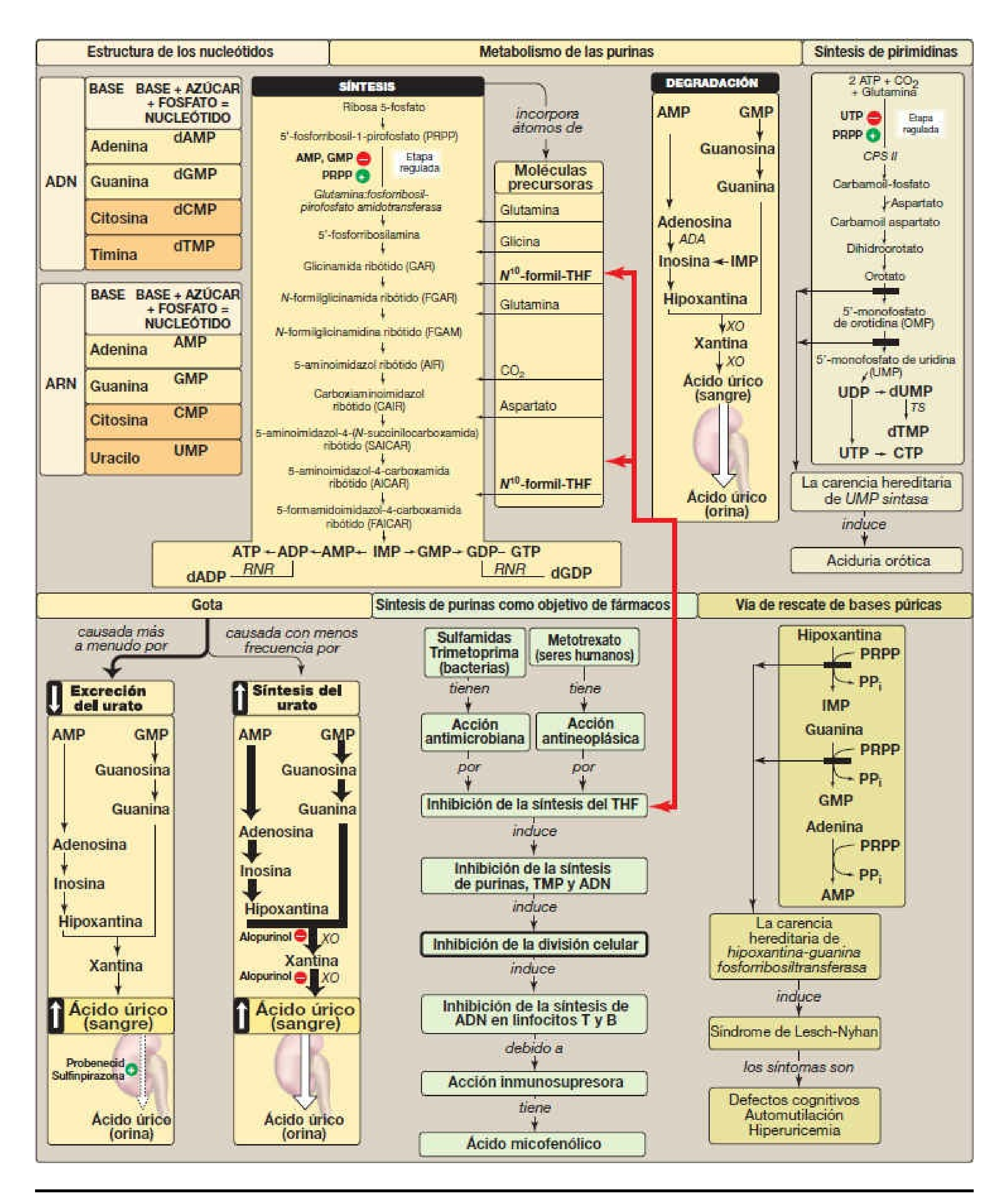


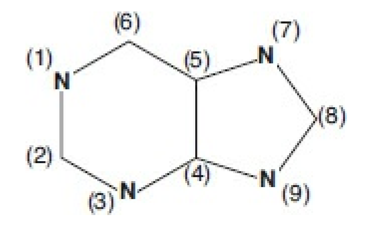
Figura 22-24 Mapa conceptual del metabolismo de los nucleótidos. ADA, *adenosina desaminasa;* CMP, monofosfato de citidina; *CPS II, carbamoil-fosfato sintetasa II;* d, desoxi; GMP, monofosfato de guanosina; IMP, monofosfato de inosina; PP_i, pirofosfato; *RNR, ribonucleótido reductasa;* THF, tetrahidrofolato; TMP, monofosfato de timidina; *TS, timidilato sintasa; XO, xantina oxidasa.*

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

22.1 La azaserina, un fármaco con aplicaciones en la investigación, inhibe las enzimas dependientes de glutamina. ¿La incorporación de qué nitrógenos (N) del anillo de la estructura genérica de la purina mostrada se verán probablemente más afectados por la azaserina?

A. 1
B. 3
C. 7
D. 9



Respuesta correcta = D. El nitrógeno (N) de la posición 9 es proporcionado por la glutamina en el primer paso de la síntesis *de novo* de las purinas y su incorporación se vería afectada por la azaserina. El N de la posición 1 es proporcionado por aspartato y en la posición 7 por glicina. El N de la posición 3 también es proporcionado por la glutamina, aunque la azaserina habría inhibido la síntesis de purina anterior a este paso.

22.2 Un paciente varón de 42 años con cáncer de próstata sometido a radioterapia presenta dolor intenso en el dedo gordo de su pie derecho. Se detectan cristales de urato monosódico por microscopia óptica de polarización en líquido articular obtenido por artrocentesis. El dolor de este paciente está causado directamente por la producción excesiva del producto final de una de las siguientes vías metabólicas.

A. Biosíntesis *de novo* de las pirimidinas.
B. Degradación de las pirimidinas.
C. Biosíntesis *de novo* de las purinas.
D. Rescate de las purinas.
E. Degradación de las purinas.

Respuesta correcta = E. El dolor del paciente está causado por la gota, que es consecuencia de la cristalización del exceso de ácido úrico en sus articulaciones. La radioterapia produjo muerte celular, con degradación de ácidos nucleicos y sus purinas constituyentes. El ácido úrico, producto final de la degradación de las

purinas, es un compuesto relativamente insoluble que puede provocar gota (y cálculos renales). El metabolismo de las pirimidinas no se relaciona con la producción de ácido úrico. La sobreproducción de purinas puede causar indirectamente hiperuricemia. La vía de rescate de las purinas disminuye la producción de ácido úrico.

22.3 ¿Cuál de los siguientes pares de enzima del metabolismo de los nucleótidos e inhibidor farmacológico es correcto?

A. Dihidrofolato reductasa, metotrexato.
B. Monofosfato de inosina deshidrogenasa, hidroxiurea.
C. Ribonucleótido reductasa, 5-fluorouracilo.
D. Timidilato sintasa, alopurinol.
E. Xantina oxidasa, probenecid.

Respuesta correcta = A. El metotrexato interfiere en el metabolismo del folato al actuar como un inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato reductasa. Esto priva a las células de tetrahidrofolato y las hace incapaces de sintetizar purinas y monfosfato de timidina. La monofosfato de inosina deshidrogenasa es inhibida por el ácido micofenólico. La ribonucleótido reductasa es inhibida por la hidroxiurea. La timidilato sintasa es inhibida por el 5-fluorouracilo. La xantina oxidasa es inhibida por el alopurinol. El probenecid incrementa la excreción renal de urato, pero no inhibe su producción.

22.4 Una niña de 1 año está letárgica, débil y anémica. Su talla y su peso son bajos para su edad. Su orina contiene un nivel elevado de ácido orótico. La actividad de la monofosfato de uridina sintasa es escasa. ¿La administración de cuál de los siguientes aliviará más probablemente sus síntomas?

A. Adenina.
B. Guanina.
C. Hipoxantina.
D. Timidina.
E. Uridina.

Respuesta correcta = E. La excreción elevada de ácido orótico y la escasa actividad de la monofosfato de uridina (UMP) sintasa indican que la paciente tiene aciduria orótica, un trastorno genético raro que afecta a la síntesis *de novo* de las pirimidinas. Las carencias en uno o ambos dominios catalíticos de la UMP sintasa hacen que la paciente sea incapaz de sintetizar pirimidinas. La uridina, un nucleósido de pirimidina, es un tratamiento útil porque evita las actividades

perdidas y puede ser rescatada hasta UMP, que puede convertirse en todas las demás pirimidinas. Aunque la timidina es un nucleósido de pirimidina, no puede convertirse en otras pirimidinas. La hipoxantina, la guanina y la adenina son bases púricas y no pueden convertirse en pirimidinas.

22.5 ¿Qué prueba ayudaría a distinguir entre una aciduria orótica causada por carencia de ornitina transcarbamilasa y la causada por carencia de monofosfato de uridina sintasa?

Se esperaría que el amoníaco sanguíneo estuviera elevado en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, pero no en la de monofosfato de uridina sintasa.

SECCIÓN V:
Integración del metabolismo

Efectos metabólicos de la insulina y el glucagón

23

I. VISIÓN GENERAL

Cuatro tejidos principales desempeñan un papel dominante en el metabolismo energético: los tejidos hepático, adiposo, muscular y cerebral. Estos tejidos contienen conjuntos exclusivos de enzimas, de forma tal que cada uno de ellos está especializado en el almacenamiento, utilización o generación de combustibles específicos. Estos tejidos no funcionan aislados, sino que forman parte de una red en la cual un tejido puede proporcionar sustratos a otro o procesar los compuestos producidos por otros órganos. La comunicación entre los tejidos está mediada por el sistema nervioso, por la disponibilidad de sustratos circulantes y por la variación en los niveles de hormonas plasmáticas (fig. 23-1). La integración del metabolismo energético está controlada fundamentalmente por la acción de dos hormonas peptídicas, la insulina y el glucagón (segregadas como respuesta a la concentración sanguínea cambiante de sustrato); las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (segregadas en respuesta a señales neuronales) desempeñan además un papel complementario. Cambios en los niveles circulantes de esas hormonas permiten al organismo almacenar energía cuando abunda el alimento, o hacer asequible la energía almacenada como durante las «crisis de supervivencia» (p. ej., durante la hambruna, una lesión intensa y situaciones de «lucha o huida»). En este capítulo se describen la estructura, la secreción y los efectos metabólicos de las dos hormonas que afectan más profundamente al metabolismo energético.

II. INSULINA

La insulina es una hormona peptídica producida por las células β de los islotes de Langerhans, que son agrupamientos de células que están incluidas en la porción endocrina del páncreas (fig. 23-2). [Nota: «insulina» procede del vocablo latín *insula,* que significa isla.] Los islotes constituyen sólo alrededor de un 1 % a un 2 % de las células totales del páncreas. La insulina es la hormona más importante que coordina el uso que hacen los tejidos de los combustibles. Sus efectos metabólicos son anabólicos, favoreciendo, por ejemplo, la síntesis de glucógeno, triacilgliceroles (TAG) y proteínas.

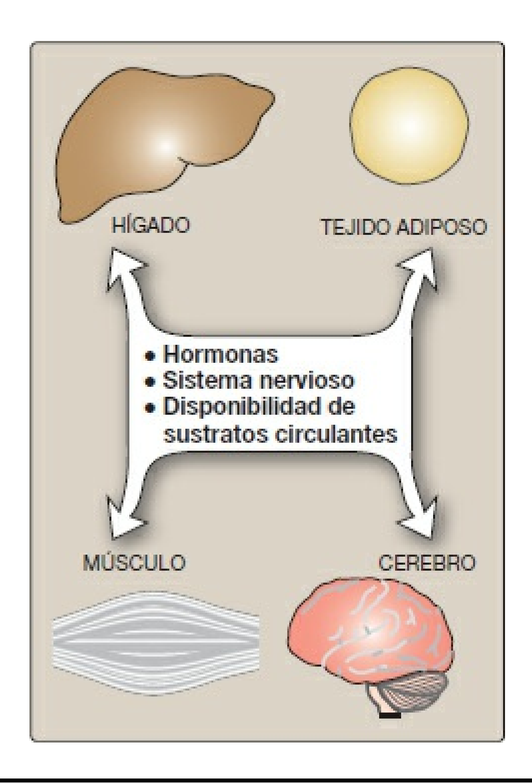


Figura 23-1 Mecanismos de comunicación entre cuatro tejidos principales.

A. Estructura de la insulina

La insulina está compuesta por 51 aminoácidos dispuestos en dos cadenas polipeptídicas, designadas como A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos), unidas por dos puentes disulfuro (fig. 23-3 A). La molécula de insulina contiene también un puente disulfuro intramolecular entre los residuos de aminoácidos de la cadena A. [Nota: la insulina fue el primer péptido del cual se determinó la estructura primaria y la primera molécula terapéutica fabricada mediante tecnología de ADN recombinante (v. pág. 470).]

B. Síntesis de insulina

En las figuras 23-3 B y 23-4 se muestra el procesamiento y el transporte de los productos intermedios que se producen durante la síntesis de la insulina. La biosíntesis implica la producción de dos precursores inactivos, la preproinsulina y la proinsulina, que son secuencialmente escindidos para formar la hormona activa más el péptido de conexión o péptido C (v. fig. 23-4). [Nota: el péptido C es esencial para el plegamiento adecuado de la insulina. Además, debido a que su semivida en el plasma es más prolongada que la de la insulina, es un buen indicador de la producción y la secreción de insulina.] La insulina se almacena en el citosol en gránulos que se liberan mediante exocitosis tras el estímulo adecuado (v. más adelante). (V. pág. 166 para información sobre la síntesis de las proteínas segregadas). La insulina es degradada por la *enzima degradadora de insulina,* que se encuentra en el hígado y, en menor grado, en los riñones. La insulina tiene una semivida plasmática de unos 6 min. Esta corta duración de acción permite cambios rápidos en los niveles circulantes de la hormona.

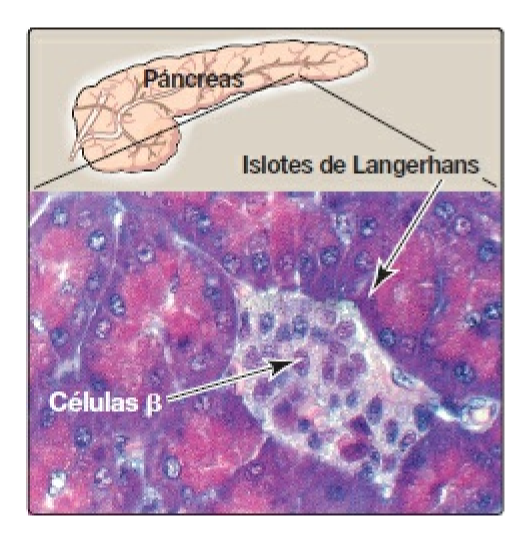


Figura 23-2 Islotes de Langerhans.

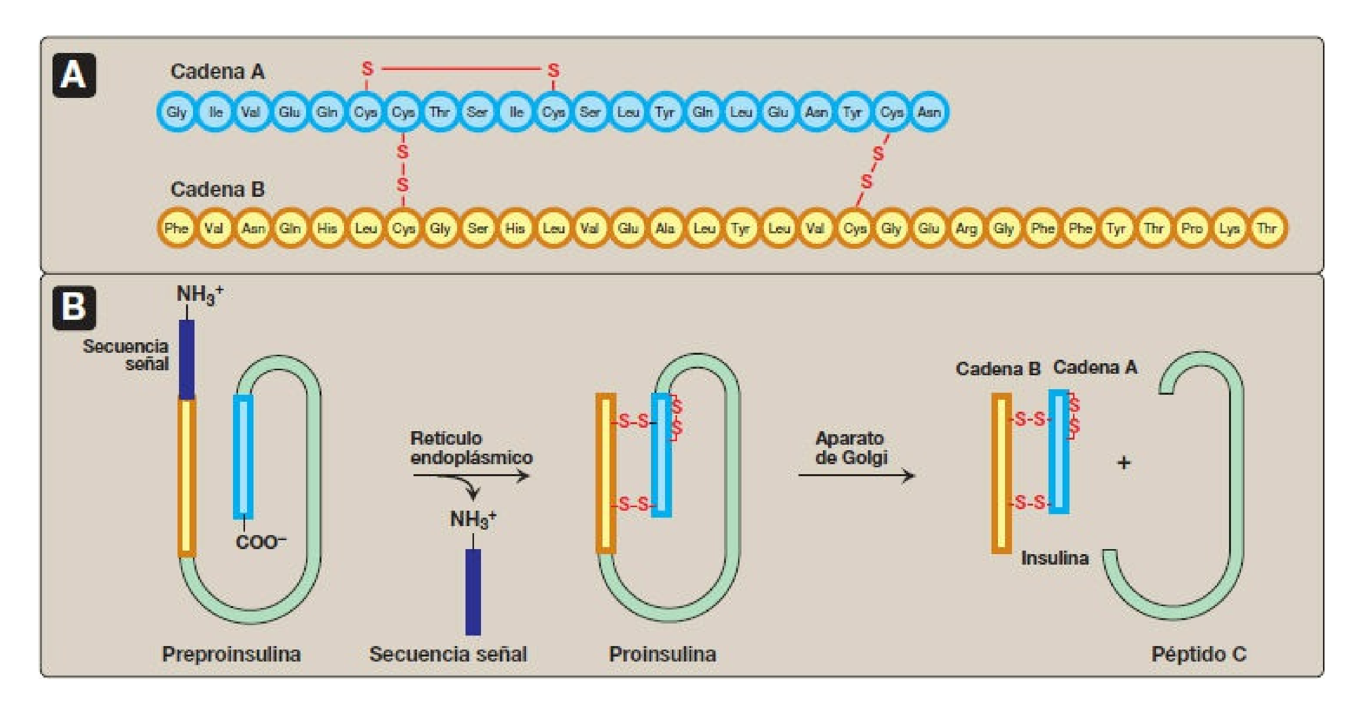


Figura 23-3 A. Estructura de la insulina. **B.** Formación de insulina humana a partir de preproinsulina.

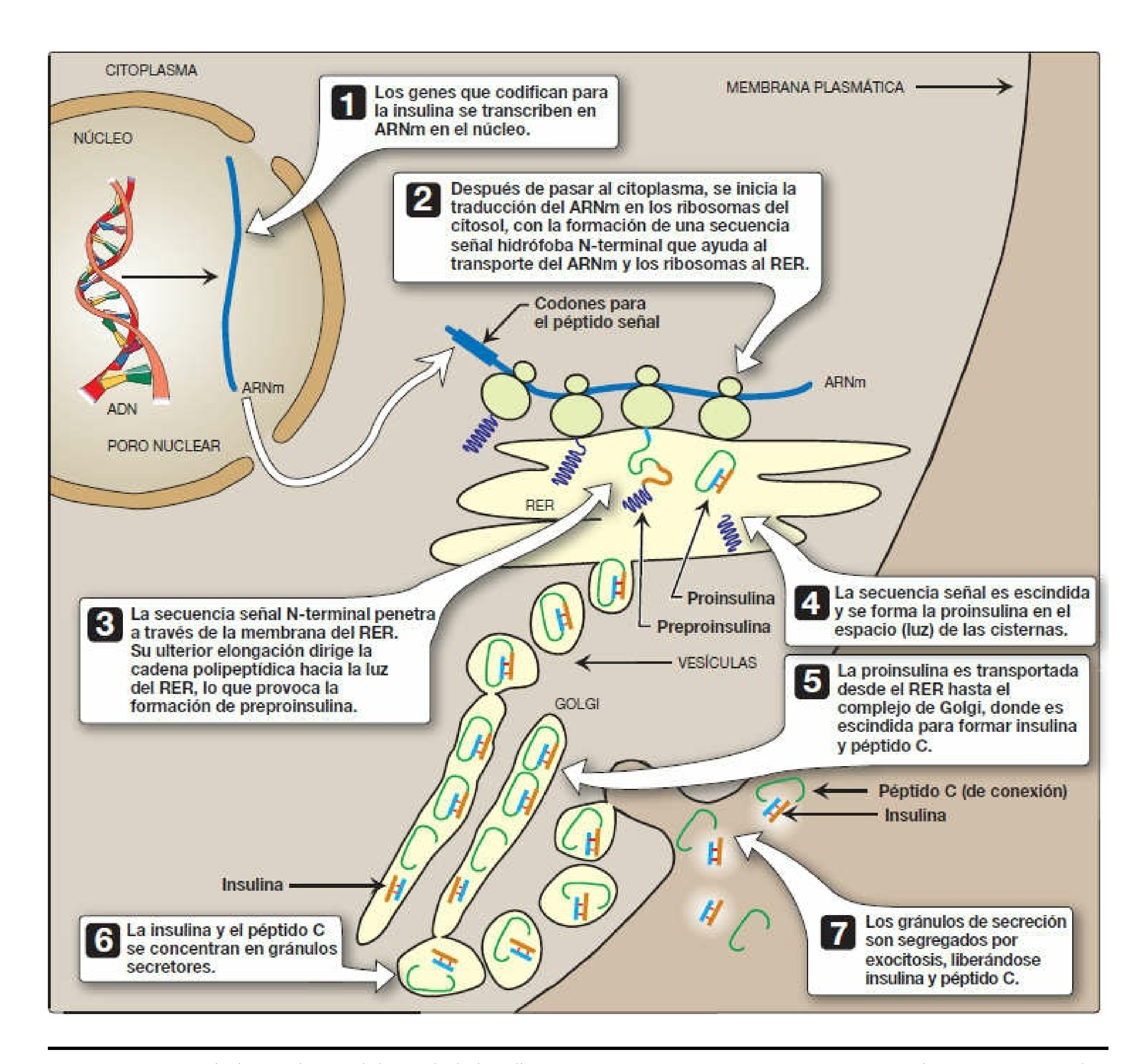


Figura 23-4 Movimientos intracelulares de la insulina y sus precursores. ARNm, ARN mensajero; RER, retículo endoplásmico rugoso.

C. Regulación de la secreción de insulina

La secreción de insulina es regulada por combustibles de transmisión sanguínea y por hormonas.

1. **Estimulación de la secreción de insulina:** la secreción de insulina por las células β del páncreas está estrechamente coordinada con la liberación de glucagón por las células α pancreáticas (fig. 23-5). Las cantidades relativas de insulina y glucagón liberadas por el páncreas están reguladas de manera tal que la velocidad de producción de glucosa hepática se mantiene en equilibrio con la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. A la vista de este papel coordinador, no sorprende que las células β respondan a una variedad de estímulos. En particular, la secreción

de insulina es aumentada por la glucosa, los aminoácidos y las hormonas peptídicas gastrointestinales.

a. **Glucosa:** una comida rica en hidratos de carbono provoca un aumento de la glucemia, el principal estímulo para la secreción de insulina (v. fig. 23-5). Las células β son las células sensibles a glucosa más importantes del cuerpo. Como el hígado, las células β contienen transportadores GLUT-2 y expresan *glucocinasa* (*hexocinasa IV;* v. pág. 98). Con una glucemia > 45 mg/dl, la *glucocinasa* fosforila glucosa en cantidades proporcionales a la concentración de glucosa. La proporcionalidad se debe a la ausencia de inhibición directa de la *glucocinasa* por la glucosa 6-fosfato, su producto. Además, la relación sigmoidea entre la velocidad de la reacción y la concentración de sustrato (v. pág 98) maximiza la sensibilidad de la enzima a los cambios en la glucemia. El metabolismo de la glucosa 6-fosfato genera trifosfato de adenosina (ATP), causante de la secreción de insulina (v. recuadro azul más abajo).

b. **Aminoácidos:** la ingestión de proteínas provoca un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de aminoácidos (p. ej., arginina), lo cual, a su vez, induce la secreción inmediata de insulina. [Nota: los ácidos grasos tienen un efecto similar.]

c. **Hormonas peptídicas gastrointestinales:** el péptido intestinal similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido gástrico inhibidor (GIP; también llamado péptido insulinotrópico dependiente de glucosa) aumentan la sensibilidad de las células β a la glucosa. Son liberados desde el intestino delgado después de la ingestión de alimento y causan un aumento anticipador de los niveles de insulina y, en consecuencia, se habla de los mismos como «incretinas». Su acción puede explicar el hecho de que la misma cantidad de glucosa administrada por vía oral induzca una secreción mucho mayor de insulina que si se administra por vía intravenosa.

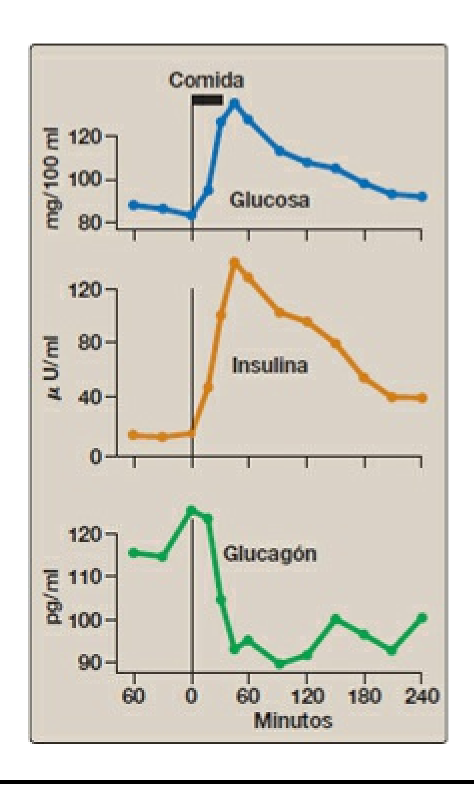


Figura 23-5 Cambios en los niveles sanguíneos de glucosa, insulina y glucagón después de la ingestión de una comida rica en hidratos de carbono.

La liberación de insulina dependiente de glucosa a la sangre está mediada por un aumento de la concentración de calcio (Ca^{2+}) en las células β. La glucosa captada por las células β es fosforilada y metabolizada, con la producción consecutiva de ATP. Los canales de potasio (K^+) sensibles al ATP se cierran, causando despolarización de la membrana plasmática, que abre canales de Ca^{2+} controlados por voltaje, y flujo de Ca^{2+} al interior de la célula. El Ca^{2+} hace que las vesículas que contienen insulina sean excretadas por exocitosis de la célula β. Las sulfonilureas, agentes orales usados para la diabetes de tipo 2, incrementan la secreción de insulina al cerrar canales de K^+ sensibles a ATP.

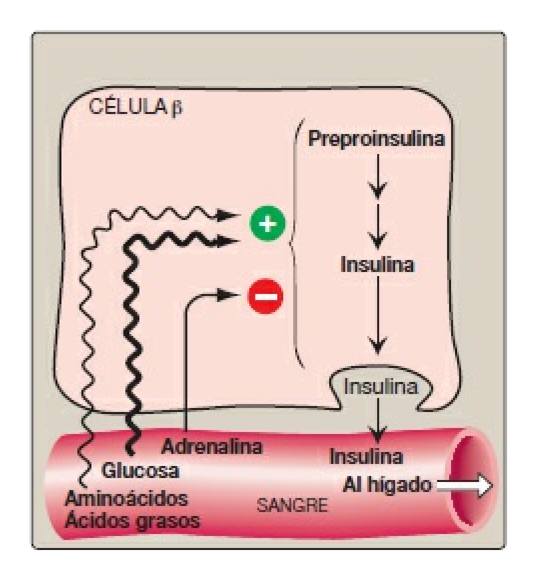


Figura 23-6 Regulación de la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas. [Nota: las hormonas peptídicas gastrointestinales también estimulan la liberación de insulina.]

2. **Inhibición de la secreción de insulina:** la síntesis y la liberación de insulina disminuyen cuando hay escasez de combustibles alimentarios y también durante períodos de estrés fisiológico (p. ej., infección, hipoxia o ejercicio intenso). En estos efectos intervienen principalmente las catecolaminas noradrenalina y adrenalina, que se sintetizan a partir de tirosina en el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal y se segregan. La secreción es mayormente controlada por el sistema nervioso. Las catecolaminas (principalmente la adrenalina) tienen un efecto directo sobre el metabolismo energético, causando una movilización rápida de los combustibles productores de energía, entre ellos la glucosa hepática (producida por glucogenólisis o gluconeogénesis, v. pág. 121) y los ácidos grasos del tejido adiposo (producidos por lipólisis; v. pág. 189). Además, estas aminas biógenas pueden sobrepasar la liberación normal de insulina estimulada por la glucosa. Por tanto, en situaciones de urgencia, el sistema nervioso simpático sustituye en gran medida a la concentración de glucosa plasmática como la influencia controladora de la secreción por parte de las células β. La regulación de la secreción de insulina se resume en la figura 23-6.

D. Efectos metabólicos de la insulina

La insulina favorece el almacenamiento de nutrientes en forma de glucógeno, TAG y proteína e inhibe su movilización.

1. **Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono:** los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa promueven su almacenamiento y son más destacados en tres tejidos: hígado, músculo y tejido adiposo. En el hígado y el músculo, la insulina aumenta la síntesis de glucógeno. En el músculo y el tejido adiposo, la insulina aumenta la captación de glucosa aumentando el número de transportadores de glucosa (GLUT-4; v. pág. 97) en la membrana celular. La

administración intravenosa de insulina causa, por tanto, una disminución inmediata de la glucemia. En el hígado, la insulina reduce la producción de glucosa mediante la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. [Nota: los efectos de la insulina no sólo se deben a alteraciones en la actividad enzimática, sino también en la cantidad de enzima en tanto que la insulina influye en la transcripción génica.]

2. **Efectos sobre el metabolismo de los lípidos:** el tejido adiposo responde con rapidez a un aumento de la insulina, lo que produce una reducción notable de la liberación de ácidos grasos por la inhibición de la actividad de la *lipasa sensible a hormonas,* que degrada los lípidos en el tejido adiposo. La insulina actúa favoreciendo la desfosforilación y por consiguiente la inactivación de la enzima (v. pág. 190). La insulina también aumenta el transporte y el metabolismo de la glucosa en los adipocitos, proporcionando el sustrato glicerol 3-fosfato para la síntesis de TAG. La expresión del gen para la *lipoproteína lipasa* (v. pág. 229) aumenta por la insulina en el tejido adiposo, lo que proporciona los ácidos grasos para la esterificación del glicerol. [Nota: la insulina también favorece la conversión de glucosa a TAG en el hígado. Los TAG se segregan en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).]

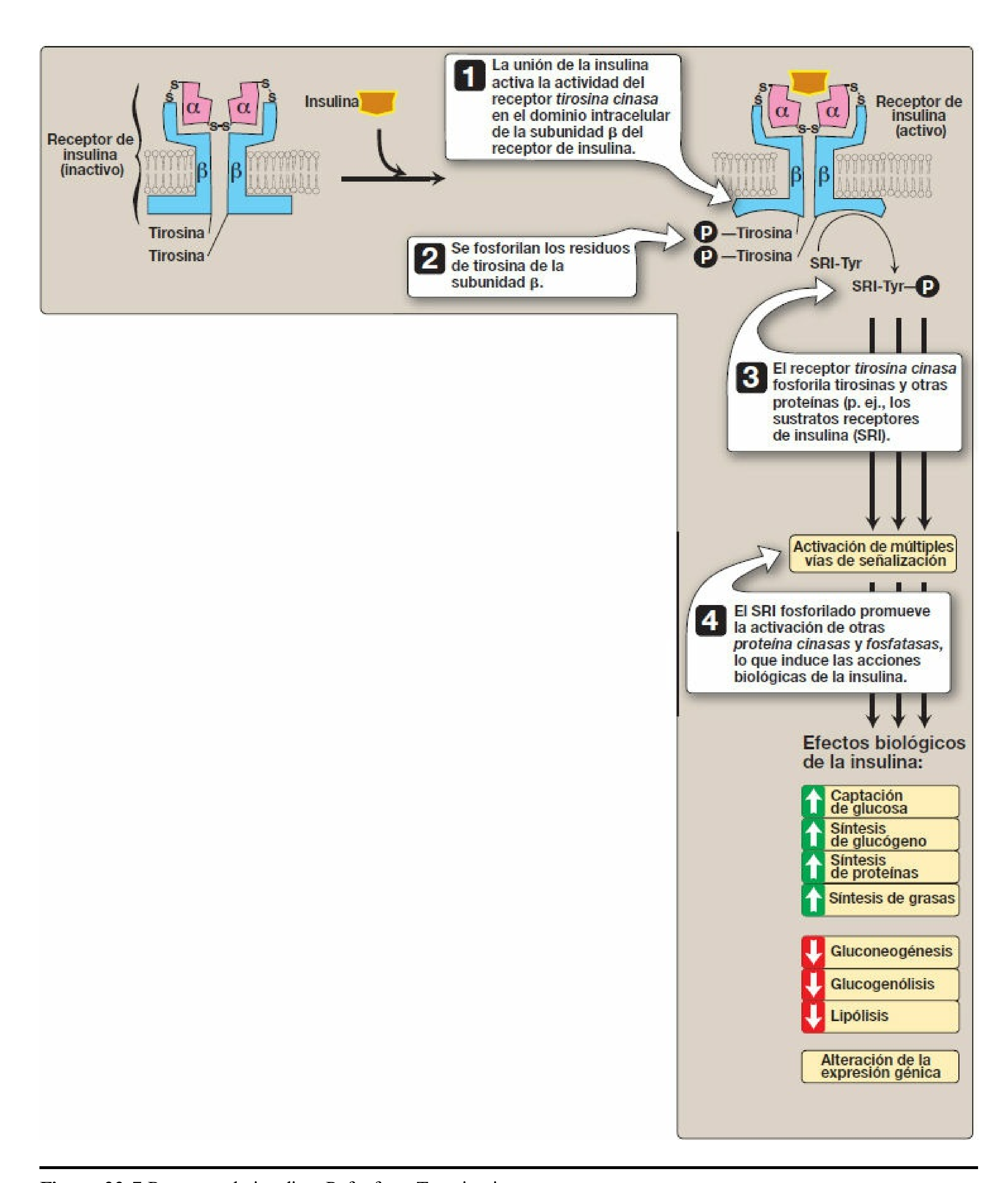


Figura 23-7 Receptor de insulina. P, fosfato; Tyr, tirosina.

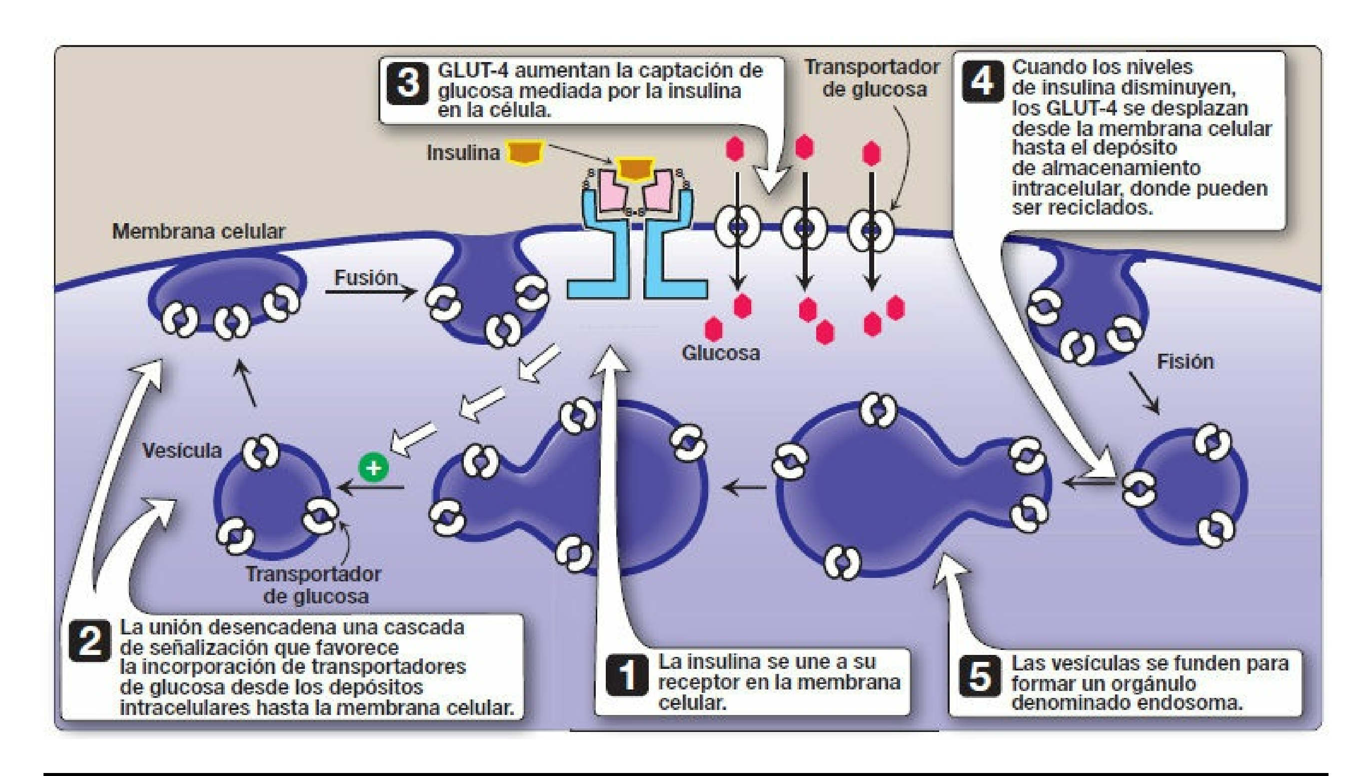


Figura 23-8 La incorporación, en la que interviene la insulina, de transportadores de glucosa (GLUT) de los depósitos intracelulares en músculo esquelético y cardíaco y tejido adiposo.

3. **Efectos sobre la síntesis de proteínas:** en la mayoría de los tejidos, la insulina estimula la entrada de aminoácidos en las células y la síntesis de proteínas. [Nota: la insulina estimula la síntesis de proteínas mediante la activación de factores necesarios para el inicio de la traducción.]

E. Mecanismo de acción de la insulina

La insulina se une a receptores específicos de alta afinidad de la membrana celular de la mayoría de los tejidos, entre ellos el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Ésta es la primera etapa de una cascada de reacciones que desencadenan en última instancia una serie diversa de acciones biológicas (fig. 23-7).

1. **Receptor de insulina:** el receptor de la insulina es sintetizado como un polipéptido único que es glucosilado y escindido en las subunidades α y β, que luego se ensamblan en un tetrámero unido mediante puentes disulfuro (v. fig. 23-7). La subunidad α extracelular contiene el sitio de unión de la insulina. Un dominio hidrófobo de cada subunidad β atraviesa toda la membrana plasmática. El dominio citosólico de la subunidad β es una *tirosina cinasa,* que es activada por la insulina. Como resultado, el receptor de insulina se clasifica como receptor *tirosina cinasa*.

2. **Transducción de la señal:** la unión de la insulina a las subunidades α del receptor de insulina induce cambios conformacionales que son transmitidos a las subunidades β. Esto promueve una autofosforilación rápida de un residuo de tirosina específico de cada subunidad β (v. fig. 23-7). La autofosforilación inicia una cascada de

respuestas de señalización de la célula, entre ellas la fosforilación de una familia de proteínas denominadas sustrato receptor de la insulina (SRI). Se han identificado al menos 4 proteínas SRI que muestran estructuras similares, pero diferentes distribuciones tisulares. Las proteínas SRI fosforiladas interaccionan con otras moléculas señalizadoras a través de dominios específicos, activando una serie de vías que afectan a la expresión génica, al metabolismo celular y al crecimiento. Las acciones de la insulina se interrumpen por la desfosforilación del receptor.

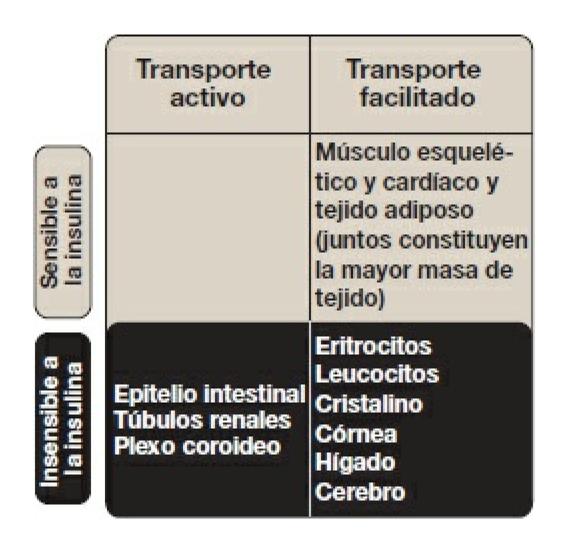


Figura 23-9 Características del transporte de glucosa en varios tejidos.

3. **Efectos de la insulina sobre la membrana:** el transporte de glucosa en algunos tejidos, como el muscular y el adiposo, aumenta en presencia de insulina (fig. 23-8). La insulina promueve el desplazamiento de transportadores de glucosa sensibles a la insulina (GLUT-4) de un depósito localizado en vesículas intracelulares a la membrana celular. [Nota: el movimiento es el resultado de una cascada de señalización en la que un SRI se une a una *cinasa (fosfoinosítido 3-cinasa)* y la activa, lo cual provoca la fosforilación del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a la forma 3,4,5-trifosfato que se une a la *fosfoinosítido 1-cinasa* y la activa. Esta *cinasa* activa, a su vez, la *Akt (proteína cinasa B)* que provoca el movimiento de los GLUT-4.] Por el contrario, otros tejidos tienen sistemas insensibles a insulina para el transporte de la glucosa (fig. 23-9). Por ejemplo, los hepatocitos, los eritrocitos y las células del sistema nervioso, la mucosa intestinal, los túbulos renales y la córnea no necesitan insulina para captar glucosa.]

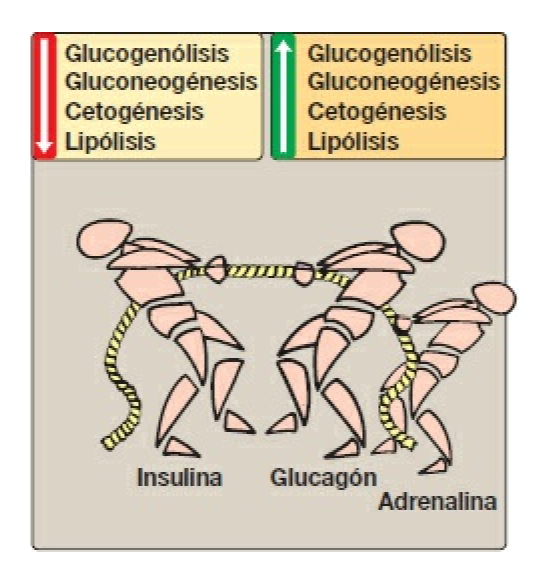


Figura 23-10 Acciones opuestas de la insulina y el glucagón más la adrenalina.

4. **Regulación del receptor:** la unión de la insulina va seguida de la internalización del complejo hormona-receptor. Una vez en el interior de la célula, la insulina es degradada en los lisosomas. Los receptores pueden ser degradados, pero la mayoría son reciclados a la superficie de la célula. [Nota: niveles elevados de insulina promueven la degradación de los receptores, reduciendo así el número de receptores en superficie. Esto es un tipo de regulación por disminución.]

5. **Curso temporal de las acciones de la insulina:** la unión de la insulina provoca un amplio abanico de acciones. La respuesta más inmediata es un aumento del transporte de glucosa al interior de los adipocitos y las células del músculo esquelético y cardíaco, que se produce en cuestión de segundos tras la unión de la insulina a su receptor de membrana. Se producen cambios en la actividad enzimática inducidos por la insulina en muchos tipos de célula de minutos a horas después de la unión, y reflejan cambios en los estados de fosforilación de las proteínas existentes. La insulina también induce un aumento de la cantidad de muchas enzimas, como la *glucocinasa*, la *piruvato cinasa* hepática, la *acetil-CoA carboxilasa (ACC)* y la *ácido graso sintasa,* que requiere de horas a días. Estos cambios reflejan un aumento en la expresión génica a través de una mayor transcripción (mediada por proteína 1 de unión al elemento regulador, v. pág. 184) y traducción.

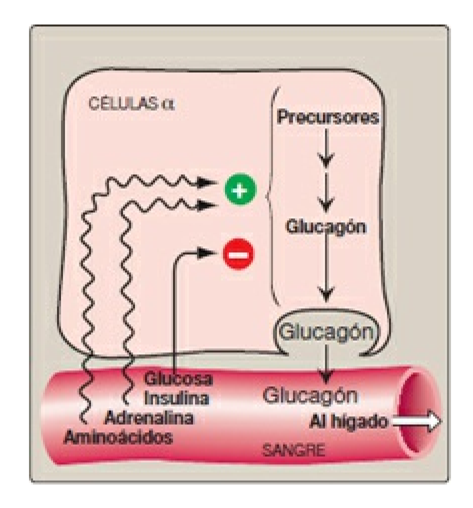


Figura 23-11 Regulación de la liberación de glucagón a partir de las células α pancreáticas. [Nota: los aminoácidos incrementan la liberación de insulina y glucagón, mientras que la glucosa sólo incrementa la liberación de insulina.]

III. GLUCAGÓN

El glucagón es una hormona peptídica segregada por las células α de los islotes pancreáticos de Langerhans. El glucagón, junto con la adrenalina, la noradrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento (las «hormonas contrarreguladoras»), se oponen a muchas de las acciones de la insulina (fig. 23-10). Lo más importante, el glucagón actúa para mantener los niveles de glucemia mediante activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. El glucagón está compuesto por 29 aminoácidos dispuestos en una cadena polipeptídica única. [Nota: a diferencia de la insulina, la secuencia de aminoácidos del glucagón es la misma en todas las especies de mamífero examinadas hasta la fecha.] El glucagón se sintetiza como una molécula precursora grande (preproglucagón) que se convierte en glucagón a través de una serie de escisiones proteolíticas selectivas, similares a las descritas para la biosíntesis de insulina (v. fig. 23-3). Al contrario que la insulina, el preproglucagón es procesado a diferentes productos en diferentes tejidos, por ejemplo, GLP-1 en las células intestinales L. Como la insulina, el glucagón tiene una semivida corta.

A. Estimulación de la secreción de glucagón

Las células α responden a una variedad de estímulos que indican una hipoglucemia real o potencial (fig. 23-11). De manera específica, la secreción de glucagón aumenta como consecuencia de la baja concentración sanguínea de glucosa, aminoácidos y catecolaminas.

1. **Baja glucosa sanguínea:** una disminución de la concentración plasmática de glucosa es el estímulo principal para la liberación del glucagón. Durante el ayuno nocturno o prolongado, la elevación de los niveles de glucagón evita una hipoglucemia (v. más adelante información sobre la hipoglucemia).

2. **Aminoácidos:** los aminoácidos (p. ej., la arginina) procedentes de una comida que contenga proteínas estimulan la liberación de glucagón. El glucagón impide eficazmente la hipoglucemia que ocurriría como consecuencia del aumento de la secreción de insulina que se produce después de una comida proteica.

3. **Catecolaminas:** los niveles elevados de adrenalina circulante producidos por la médula suprarrenal, la noradrenalina producida por la inervación simpática del páncreas, o ambas, estimulan la liberación de glucagón. Por tanto, durante períodos de estrés fisiológico, los niveles elevados de catecolaminas pueden anular el efecto de los sustratos circulantes sobre las células α. En esas situaciones (con independencia de la concentración de glucosa en sangre) se elevan los niveles de glucagón en previsión de un mayor consumo de glucosa. Por el contrario, los niveles de insulina disminuyen.

B. Inhibición de la secreción de glucagón

La glucemia elevada y la insulina reducen significativamente la secreción de glucagón. Ambas sustancias aumentan después de la ingestión de glucosa o una dieta rica en hidratos de carbono (v. fig. 23-5). La regulación de la secreción del glucagón se resume en la figura 23-11.

C. Efectos metabólicos del glucagón

El glucagón es una hormona catabólica que favorece el mantenimiento de la glucemia. Su objetivo principal es el hígado.

1. **Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono:** la administración intravenosa de glucagón induce un aumento inmediato de la glucemia, que es consecuencia de una mayor descomposición del glucógeno hepático y de un aumento de la gluconeogénesis hepática.

2. **Efectos sobre el metabolismo lipídico:** el primer efecto del glucagón sobre el metabolismo de los lípidos es la inhibición de la síntesis de ácidos grasos a través de la fosforilación de *ACC* (v. pág. 184). La disminución en la producción de malonil-CoA debida a la inhibición de *ACC* quita el freno a la β-oxidación de ácidos grasos de cadena larga. El glucagón también desempeña un papel en la lipólisis en el tejido adiposo, aunque los principales activadores de la *lipasa sensible a hormonas* (a través de la fosforilación por parte de la *proteína cinasa A*) son las catecolaminas. Los ácidos grasos libres liberados son absorbidos por el hígado y oxidados a acetil-CoA, que se utiliza en la síntesis de cuerpos cetónicos.

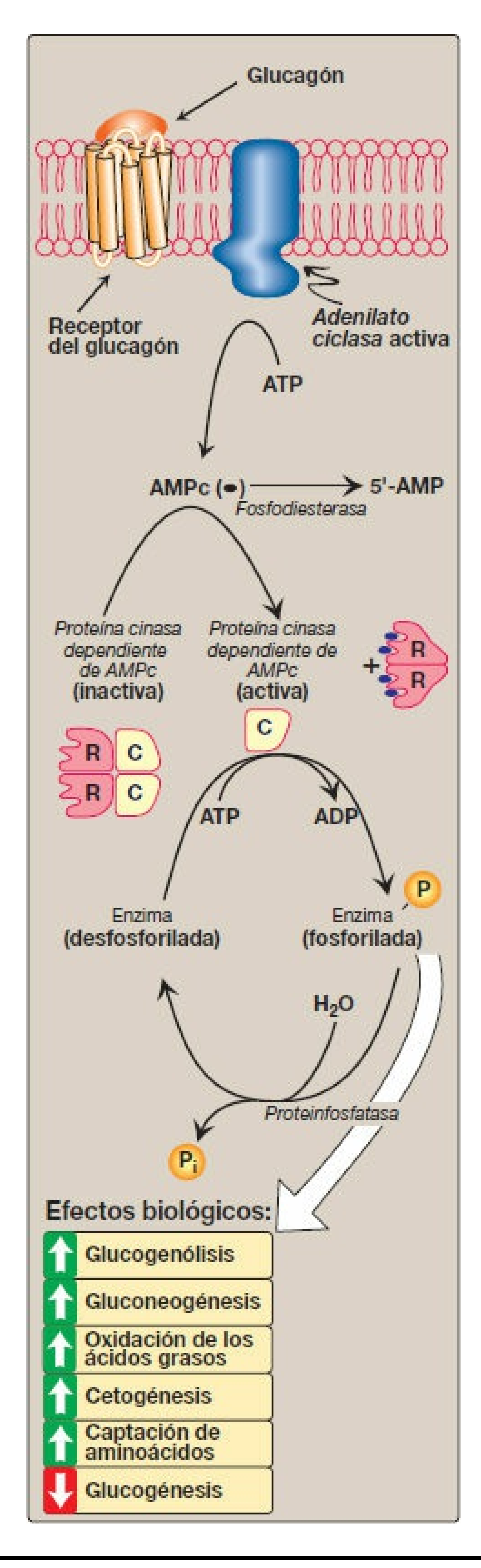


Figura 23-12 Mecanismo de acción del glucagón. [Nota: por claridad, se ha omitido la activación de la *adenilato ciclasa* por la proteína G.] ADP, difosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; C, subunidad

catalítica; Ⓟ, fosfato; R, subunidad reguladora.

3. **Efectos sobre el metabolismo de las proteínas:** el glucagón aumenta la captación hepática de aminoácidos procedentes del músculo, lo que provoca una mayor disponibilidad de esqueletos carbonados para la gluconeogénesis. Como consecuencia, disminuyen los niveles plasmáticos de aminoácidos.

D. Mecanismo de acción del glucagón

El glucagón se une a receptores acoplados a proteína G de alta afinidad de la membrana celular del hepatocito. Los receptores para el glucagón son distintos de los receptores que unen insulina o adrenalina. [Nota: en el músculo esquelético no hay receptores de glucagón.] La unión del glucagón provoca activación de la *adenilato ciclasa* en la membrana plasmática (fig. 23-12 y v. pág. 94). Esto provoca el aumento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez activa la *proteína cinasa dependiente de AMPc* y aumenta la fosforilación de enzimas específicas u otras proteínas. Esta cascada de actividades enzimáticas crecientes provoca la activación o la inhibición mediada por fosforilación de enzimas reguladoras fundamentales que intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono y de lípidos. Se presenta un ejemplo de dicha cascada para la degradación del glucógeno en la figura 11-9, página 131. [Nota: el glucagón, como la insulina, influye en la transcripción génica. Por ejemplo, el glucagón induce la expresión de *fosfoenolpiruvato carboxicinasa* (v. pág. 122).]

IV. HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia se caracteriza por: *1)* síntomas del sistema nervioso central (SNC), entre ellos, confusión, comportamiento anormal o coma; *2)* una glucemia simultánea igual o inferior a 40 mg/dl, y *3)* los síntomas se resuelven en cuestión de minutos tras la administración de glucosa (fig. 23-13). La hipoglucemia es una urgencia médica porque el SNC tiene una necesidad absoluta de suministro continuo de glucosa sanguínea que le sirva de combustible para su metabolismo energético. Una hipoglucemia transitoria puede causar disfunción cerebral, mientras que una hipoglucemia intensa prolongada provoca la muerte cerebral. Por consiguiente, no sorprende que el organismo tenga múltiples mecanismos que se solapan para evitar o corregir la hipoglucemia. Los cambios hormonales más importantes para combatir la hipoglucemia son el aumento del glucagón y las catecolaminas, combinado con una disminución de la liberación de insulina.

A. Síntomas de hipoglucemia

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en dos categorías. Los síntomas adrenérgicos, como la ansiedad, las palpitaciones, el temblor y la sudoración, están mediados por la liberación de catecolaminas (principalmente adrenalina) regulada por el hipotálamo en respuesta a la hipoglucemia. Los síntomas adrenérgicos se producen típicamente cuando los niveles de glucosa caen de manera brusca. La segunda

categoría de síntomas hipoglucémicos es la neuroglucopenia. La neuroglucopenia (es decir, la disminución de la liberación de glucosa en el cerebro) provoca un deterioro de la función cerebral, causando cefaleas, confusión, habla entrecortada, convulsiones, coma y muerte. Los síntomas neuroglucopénicos suelen ser consecuencia de una disminución gradual de la glucemia, a menudo a niveles inferiores a 40 mg/dl. La disminución lenta de la glucosa priva al SNC de combustible, pero no desencadena una respuesta adecuada de adrenalina.

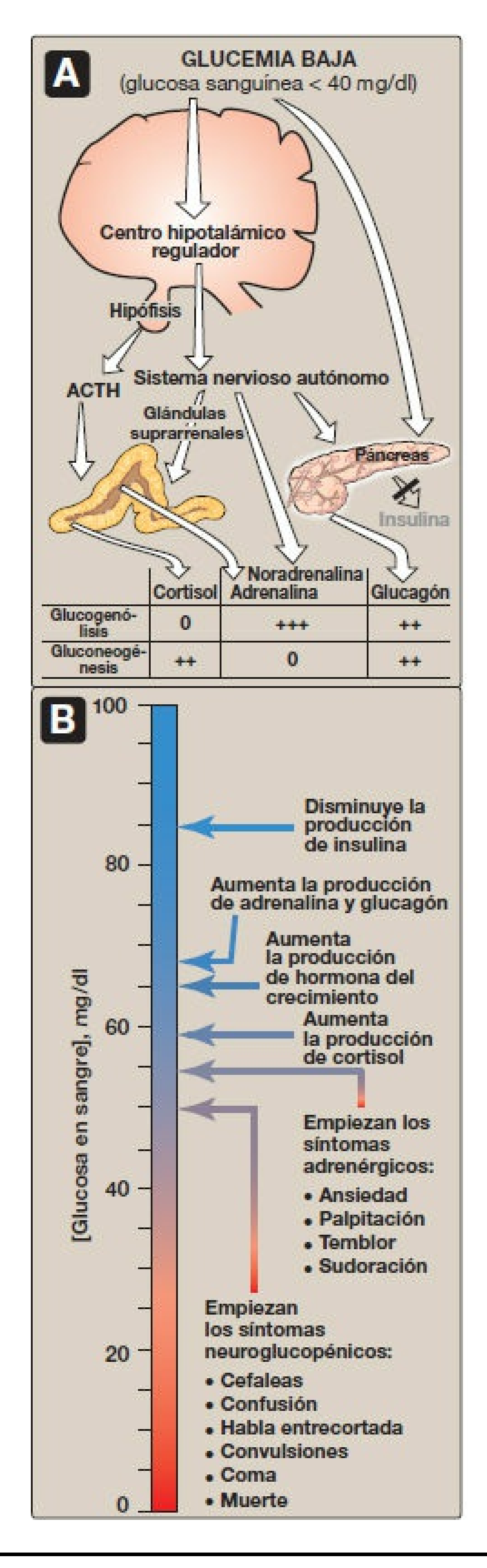


Figura 23-13 A. Acciones de algunas hormonas glucorreguladoras en respuesta a una glucemia baja. **B.** Umbrales glucémicos para diversas respuestas a la hipoglucemia. [Nota: la glucemia en ayuno normal es de 70 a 99 mg/100 ml.] +, estimulación débil; ++, moderada; +++, fuerte; 0, sin efecto; ACTH, corticotropina.

B. Sistemas glucorreguladores

Los seres humanos tienen dos sistemas reguladores de la glucosa superpuestos que son activados por la hipoglucemia: *1)* las células pancreáticas α, que liberan glucagón y *2)* los receptores del hipotálamo, que responden a concentraciones anormalmente bajas de glucosa en sangre. Los glucorreceptores del hipotálamo pueden desencadenar a la vez secreción de catecolaminas (mediada por el sistema nervioso autónomo) y liberación de corticotropina (ACTH) y hormona del crecimiento por la hipófisis anterior (v. fig. 23-13). [Nota: la ACTH incrementa la síntesis y secreción de cortisol en la corteza suprarrenal (v. pág. 239).] El glucagón, las catecolaminas, el cortisol y las hormonas del crecimiento se denominan a veces hormonas «contrarreguladoras» porque cada una se opone a la acción de la insulina sobre el uso de la glucosa.

1. **Glucagón y adrenalina:** la secreción de estas hormonas es más importante en la regulación aguda y a corto plazo de la glucemia. El glucagón estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. La adrenalina promueve la glucogenólisis y la lipólisis, inhibe la secreción de insulina e inhibe la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediada por la insulina. La adrenalina puede adoptar un papel fundamental en la hipoglucemia cuando la secreción de glucagón es deficitaria, por ejemplo, en las etapas tardías de la diabetes mellitus de tipo 1 (v. pág. 340). La prevención o la corrección de la hipoglucemia falla cuando la secreción de glucagón y de adrenalina es deficitaria.

2. **Cortisol y hormona del crecimiento:** estas hormonas son menos importantes en el mantenimiento a corto plazo de las concentraciones de glucosa en sangre. Sin embargo, desempeñan un papel en el control a largo plazo (transcripcional) del metabolismo de la glucosa.

C. Tipos de hipoglucemia

La hipoglucemia puede dividirse en cuatro tipos: *1)* inducida por la insulina; *2)* posprandial (a veces denominada hipoglucemia reactiva); *3)* hipoglucemia en ayunas, y *4)* relacionada con el alcohol.

1. **Hipoglucemia inducida por la insulina:** la hipoglucemia aparece a menudo en pacientes con diabetes que están recibiendo tratamiento con insulina, en particular los que están luchando por conseguir un control férreo de los niveles de glucosa en sangre. La hipoglucemia leve en personas completamente conscientes se trata mediante la administración oral de hidratos de carbono. A los pacientes que están inconscientes habitualmente se les administra glucagón por vía subcutánea o intramuscular (fig. 23-14).

2. **Hipoglucemia posprandial:** ésta es la segunda forma más común de hipoglucemia. Está causada por una liberación exagerada de insulina tras una comida, lo que induce una hipoglucemia transitoria con síntomas adrenérgicos leves. El nivel plasmático de glucosa vuelve a la normalidad aun cuando el paciente no sea

alimentado. El único tratamiento que se suele necesitar es que el paciente haga pequeñas comidas frecuentes en vez de las tres comidas grandes habituales.

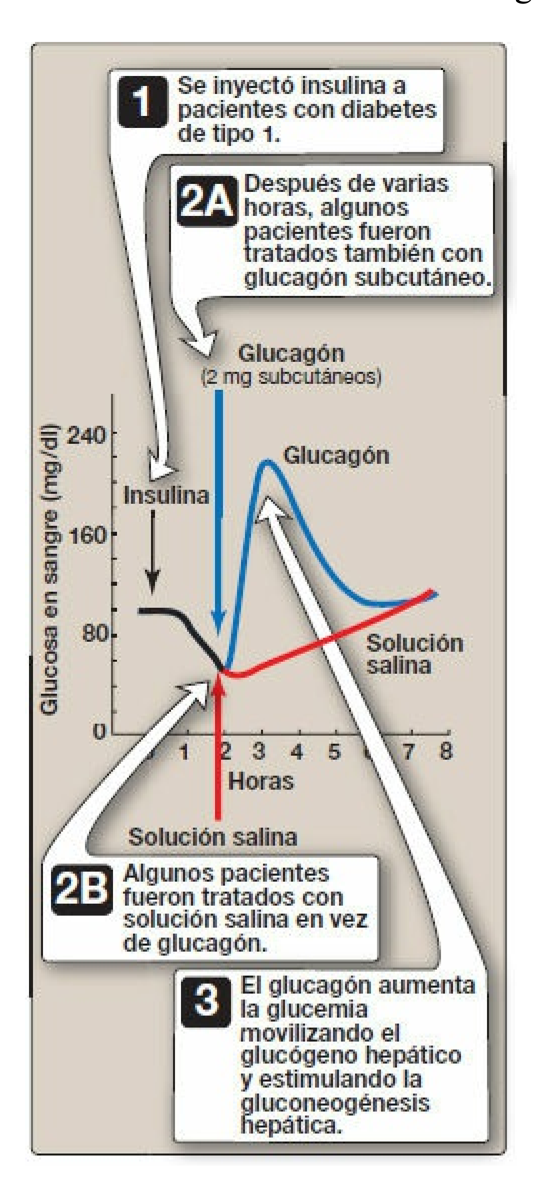


Figura 23-14 Inhibición de la hipoglucemia inducida por insulina mediante administración de glucagón subcutáneo.

3. **Hipoglucemia en ayunas:** una disminución de la glucemia en ayunas es rara, pero es más probable que se presente como un problema médico grave. La hipoglucemia en ayunas, que tiende a producir síntomas neuroglucopénicos, puede ser consecuencia de una reducción de la velocidad de producción de glucosa por glucogenólisis o gluconeogénesis hepáticas. Por tanto, suelen observarse bajos niveles de glucosa en sangre en pacientes con lesión hepatocelular o insuficiencia suprarrenal o en personas en ayunas que han consumido grandes cantidades de etanol (v. más adelante). Otra alternativa es que la hipoglucemia en ayunas sea consecuencia de un aumento de la velocidad de consumo de glucosa por los tejidos

periféricos, debido a sobreproducción de insulina por tumores pancreáticos poco comunes. Si no se trata, un paciente con hipoglucemia en ayunas puede perder el conocimiento y experimentar convulsiones y coma. [Nota: algunos trastornos metabólicos congénitos, por ejemplo las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, provocan hipoglucemia en ayunas.]

4. **Hipoglucemia relacionada con el alcohol:** el alcohol es metabolizado en el hígado por dos reacciones de oxidación (fig. 23-15). El etanol es convertido primero en acetaldehído por la *alcohol deshidrogenasa* y el acetaldehído es oxidado después a acetato por la *aldehído deshidrogenasa (ALDH)*. [Nota: la *ALDH* es inhibida por el disulfiram, un fármaco que se emplea en el tratamiento del alcoholismo crónico. El aumento resultante de acetaldehído causa sofocos, taquicardia, hiperventilación y náuseas.] En cada reacción se transfieren electrones a la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), lo que provoca un aumento en la concentración del NADH citosólico. La abundancia de NADH favorece la reducción del piruvato al lactato y del oxalacetato (OAA) a malato. Recordemos que el piruvato y el OAA son productos intermedios en la síntesis de la glucosa (v. pág. 118). Por tanto, el aumento de NADH mediado por el etanol hace que los productos intermedios de la gluconeogénesis se desvíen por vías metabólicas alternativas, provocando la disminución de la síntesis de glucosa. Esto puede precipitar hipoglucemia, en particular en personas que tienen agotadas sus reservas de glucógeno hepático. [Nota: la menor disponibilidad de OAA permite la desviación de la acetil-CoA hacia la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado (v. pág. 195), y puede provocar cetoacidosis alcohólica.] La hipoglucemia puede producir muchos de los comportamientos asociados con la intoxicación alcohólica, como agitación, deterioro del juicio y combatividad. Por tanto, el consumo de alcohol en personas vulnerables (como las que están en ayunas o han participado en un ejercicio extenuante prolongado) puede producir hipoglucemia, que puede contribuir a los efectos conductuales del alcohol. Debido a que el consumo de alcohol también puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes que tomen insulina, aquellos que participen en un protocolo de tratamiento intensivo con insulina (v. pág. 340) deben recibir orientación acerca del mayor riesgo de hipoglucemia, que por lo general ocurre muchas horas después de la ingestión del alcohol. [Nota: el consumo crónico de alcohol también puede causar hígado graso alcohólico por aumento en la síntesis hepática de TAG junto con alteración en la formación o liberación de las VLDL. Esto se debe a menor oxidación de ácidos grasos por disminución del cociente NAD^+/NADH, y mayor lipogénesis a causa de la mayor disponibilidad de ácidos grasos (menos catabolismo) y de gliceraldehído 3-fosfato (el bajo cociente NAD^+/NADH inhibe la *deshidrogenasa*). Si el consumo de alcohol continúa, el hígado graso alcohólico puede avanzar primero a hepatitis alcohólica y luego a cirrosis alcohólica (fig. 23-16).]

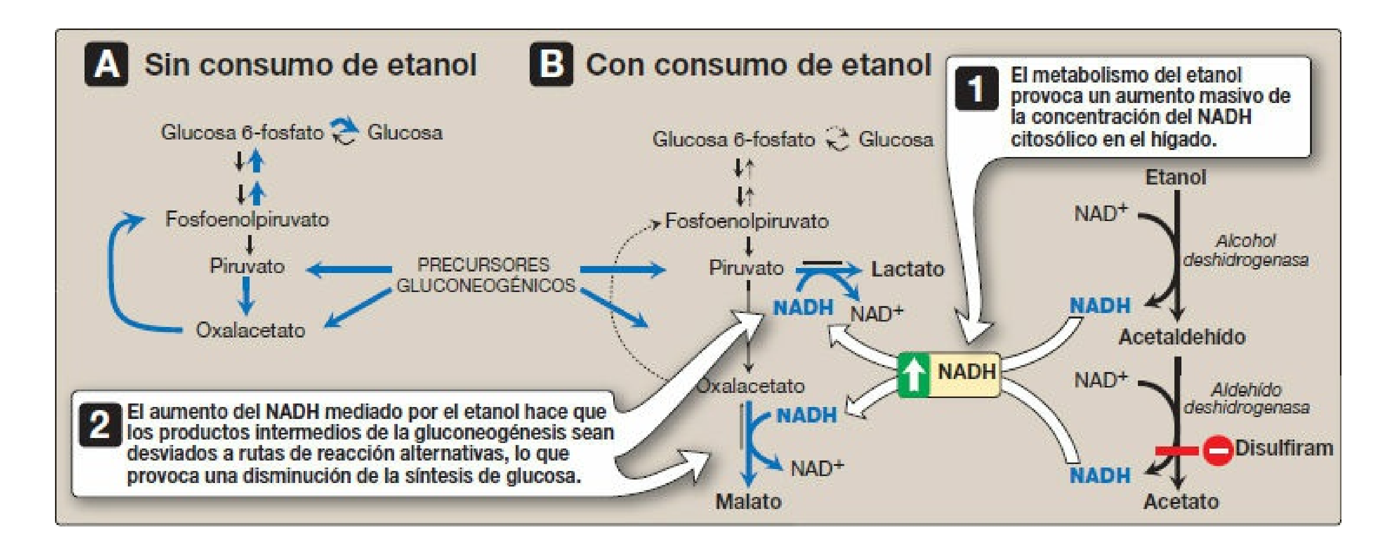


Figura 23-15 A. Gluconeogénesis normal en ausencia de consumo de etanol. **B.** Inhibición de la gluconeogénesis como consecuencia del metabolismo hepático del etanol. NAD (H), dinucleótido de nicotinamida y adenina.



Figura 23-16 Efectos del consumo crónico de alcohol en la morfología hepática.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La integración del metabolismo energético está controlada fundamentalmente por la **insulina** y las acciones opositoras del **glucagón** y las catecolaminas, especialmente la **adrenalina** (fig. 23-17). Cambios en los niveles circulantes de estas hormonas permiten al organismo almacenar energía cuando se dispone de alimento en abundancia o de hacer asequible la energía almacenada en períodos de estrés fisiológico (p. ej., durante las «crisis de supervivencia», como la hambruna). La **insulina** es una hormona peptídica producida por las **células** β de los **islotes de Langerhans** del páncreas. Consta de cadenas A y B unidas por puentes disulfuro. Un **aumento de la glucemia** es la señal más importante para la **secreción** de insulina. Las **catecolaminas,** segregadas en respuesta al estrés, un traumatismo o el ejercicio extremo, **inhiben** la **secreción** de insulina. La insulina aumenta la absorción de glucosa (en el músculo y el tejido adiposo) y la síntesis de glucógeno, proteína y triacilglicerol: se trata de una hormona **anabólica.** En estas acciones interviene la unión de su **receptor de *tirosina cinasa*.** La unión inicia una

cascada de respuestas de señalización celular, tal como la fosforilación de una familia de proteínas llamadas **proteínas de sustrato receptor de insulina.** El **glucagón** es una hormona peptídica monomérica producida por las **células** α de los islotes pancreáticos (tanto en la síntesis de insulina como en la de glucagón interviene la formación de precursores inactivos que se escinden para formar las hormonas activas). El glucagón, junto con la adrenalina, la noradrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento (las **hormonas «contrarreguladoras»**), se opone a muchas de las acciones de la insulina. El glucagón actúa para mantener la glucemia en los períodos de posible hipoglucemia. El glucagón aumenta la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la oxidación de ácidos grasos, la cetogénesis y la absorción de aminoácidos: es una hormona **catabólica.** La **secreción** de glucagón es **estimulada por una baja concentración sanguínea de glucosa, aminoácidos y catecolaminas.** Su secreción es **inhibida por la glucemia elevada y por la insulina.** El glucagón se une a receptores de afinidad elevada de los hepatocitos. La unión causa la activación de la ***adenilato ciclasa,*** que produce el segundo mensajero **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).** La posterior activación de la ***proteína cinasa A*** dependiente de AMPc desencadena la activación o inhibición (mediada por la fosforilasa) de enzimas reguladoras clave que intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Tanto la insulina como el glucagón influyen en la **transcripción génica.** La **hipoglucemia** se caracteriza por una glucemia baja que se acompaña de síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos que remiten con rapidez tras la administración de glucosa. La hipoglucemia de ayuno, posprandial e inducida por insulina provoca la liberación de glucagón y adrenalina. El aumento de **dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH)** que acompaña al metabolismo del **etanol** inhibe la gluconeogénesis, lo que desencadena hipoglucemia en personas con las reservas agotadas. El consumo de alcohol aumenta también el riesgo de hipoglucemia en pacientes que estén tomando insulina; el consumo crónico puede causar hepatopatía.

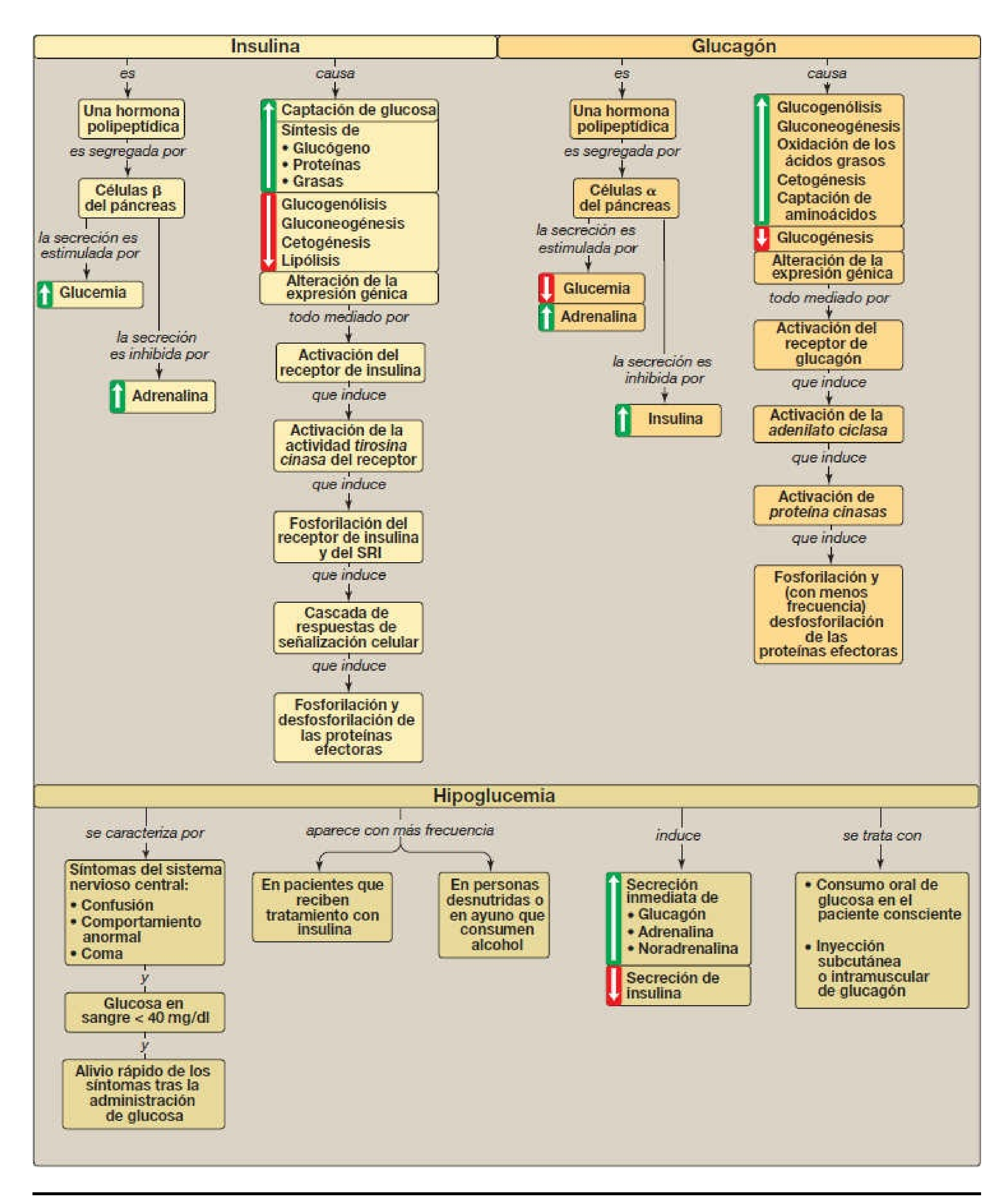


Figura 23-17 Mapa conceptual de los efectos metabólicos de la insulina y el glucagón y la hipoglucemia. SRI, sustratos receptores de insulina.

Preguntas de estudio

Elige la mejor respuesta.

23.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta para la insulina pero no para el glucagón?

A. Es una hormona peptídica segregada por células pancreáticas.

B. En sus acciones interviene la unión a un receptor de la membrana celular de las células hepáticas.

C. Sus efectos incluyen alteraciones en la expresión génica.

D. Su secreción disminuye por acción de las catecolaminas.

E. Su secreción aumenta por acción de los aminoácidos.

F. En su síntesis interviene un precursor no funcional que es escindido para producir una molécula funcional.

Respuesta correcta = D. La secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas es inhibida por las catecolaminas, mientras que la secreción de glucagón por parte de las células α es estimulada por ellas. Todas las demás afirmaciones son ciertas tanto para la insulina como para el glucagón.

23.2 ¿En cuál de los siguientes tejidos el transporte de glucosa al interior de la célula es dependiente de insulina?

A. Tejido adiposo.

B. Cerebro.

C. Hígado.

D. Eritrocitos.

Respuesta correcta = A. El transportador de glucosa (GLUT-4) del tejido adiposo (y muscular) depende de la insulina. La insulina desencadena el transporte de los GLUT-4 desde las vesículas intracelulares hasta la membrana celular. Los demás tejidos de la lista contienen GLUT que son independientes de la insulina porque siempre se encuentran en la membrana celular.

23.3 Una mujer de 39 años es traída a urgencias con debilidad y mareos. Recuerda haberse levantado temprano esa mañana para hacer sus tareas semanales y haberse saltado el desayuno. Se tomó una taza de café para almorzar y no había comido nada durante el día. Quedó con unas amigas a las 8 de la tarde y se tomó un par de copas. A medida que avanzaba la noche, se sintió débil y mareada y fue trasladada al hospital. Las pruebas analíticas revelaron una glucemia de 45 mg/dl (normal = 70-99). Se le dio zumo de naranja y se sintió mejor de inmediato. La base bioquímica de la hipoglucemia inducida por alcohol que sufrió es un aumento de:

A. La oxidación de ácidos grasos.

B. El cociente entre las formas reducidas y oxidadas del dinucleótido de nicotinamida y adenina.
C. El oxalacetato y el piruvato.
D. El uso de la acetil-CoA en la síntesis de ácidos grasos.

Respuesta correcta = B. La oxidación del etanol a acetato por las deshidrogenasas se acompaña de la reducción de dinucleótidos de nicotinamida y adenina (NAD^+) a NADH. El aumento del NADH desvía el piruvato a lactato y el oxalacetato (OAA) a malato, disminuyendo la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis y el resultado es una hipoglucemia. El aumento del NADH también reduce el NAD^+ necesario para la oxidación de ácidos grasos. La disminución de OAA deriva cualquier acetil-coenzima A producida a la cetogénesis. Obsérvese que la inhibición de la degradación de ácidos grasos produce su reesterificación a triacilglicerol que puede provocar hígado graso.

23.4 A un paciente se le diagnostica un insulinoma, un tumor neuroendocrino poco frecuente, las células del cual derivan principalmente de células β pancreáticas. ¿Cuál de las siguientes sería habitualmente característica de un insulinoma?
A. La disminución del peso corporal.
B. La disminución sanguínea de péptido de conexión.
C. La disminución de la glucemia.
D. La disminución de la concentración sanguínea de insulina.

Respuesta correcta = C. Los insulinomas se caracterizan por la producción constante de insulina (y, por lo tanto, de péptido C) por las células neoplásicas. El aumento de insulina dirige la absorción de glucosa por tejidos como el muscular y el adiposo que cuentan con transportadores de glucosa dependientes de insulina, lo cual produce hipoglucemia. No obstante, la hipoglucemia es insuficiente para suprimir la producción y la secreción. Así pues, los insulinomas se caracterizan por un aumento de la concentración sanguínea de insulina y una disminución de la glucemia. La insulina es una hormona anabólica y provoca un aumento de peso.

23.5 En un paciente con un tumor aún más infrecuente que secretara un exceso de glucagón derivado de las células α del páncreas, ¿en qué cabría esperar que difirieran los síntomas esperados en relación con el paciente de la pregunta 23.4?

Un tumor de páncreas que secretara un exceso de glucagón (glucagonoma) produciría hiperglucemia, no hipoglucemia. La producción constante de glucagón causaría una gluconeogénesis constante, utilizando aminoácidos de la proteólisis

como sustratos. Ello provocaría una disminución del peso corporal.

El ciclo alimentación/ayuno

24

I. VISIÓN GENERAL DEL ESTADO POSPRANDIAL

El estado de absorción (o posprandial) es el período de las 2 h a 4 h siguientes a la ingestión de una comida normal. Durante este intervalo se producen aumentos transitorios de la glucosa, los aminoácidos y los triacilgliceroles (TAG) plasmáticos, estos últimos principalmente como componentes de los quilomicrones sintetizados por las células de la mucosa intestinal (v. pág. 228). El tejido de los islotes del páncreas responde a los niveles elevados de glucosa con un aumento de la secreción de insulina y una caída de la liberación de glucagón. El elevado cociente insulina a glucagón y la fácil disponibilidad de sustratos circulantes convierten al estado de absorción en un período anabólico caracterizado por un aumento de la síntesis de TAG y glucógeno para volver a llenar los depósitos de combustible y por un aumento de la síntesis de proteínas. Durante este período de absorción prácticamente todos los tejidos usan la glucosa como fuente de energía y la respuesta metabólica del organismo está dominada por alteraciones en el metabolismo del hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el cerebro. En este capítulo se introduce un «mapa de órganos» que permite rastrear el movimiento de los metabolitos entre los tejidos. El objetivo es crear una visión global y clínicamente útil del metabolismo en el organismo en su conjunto.

II. CAMBIOS ENZIMÁTICOS EN EL ESTADO POSPRANDIAL

El flujo de productos intermedios a través de las vías metabólicas está controlado por 4 mecanismos: *1)* la disponibilidad de los sustratos; *2)* la regulación alostérica de las enzimas; *3)* su modificación covalente, y *4)* la inducción-represión de la síntesis enzimática, principalmente por regulación de la transcripción. Aunque a primera vista este esquema puede parecer redundante, cada mecanismo funciona en una escala temporal diferente (fig. 24-1) y permite que el organismo se adapte a una amplia variedad de situaciones fisiológicas. En el estado de absorción, estos mecanismos reguladores aseguran la captación de los nutrientes disponibles en forma de glucógeno, TAG y proteínas.

A. Efectores alostéricos

Los cambios alostéricos suelen afectar a las reacciones determinantes de la velocidad. Por ejemplo, después de una comida se estimula la glucólisis en el hígado por un aumento de la fructosa 2,6-bisfosfato, un activador alostérico de la *fosfofructocinasa-1 (PFK-1;* v. pág. 99). Por el contrario, la gluconeogénesis es inhibida por la fructosa 2,6-bisfosfato, un inhibidor alostérico de la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* (v. pág. 121).

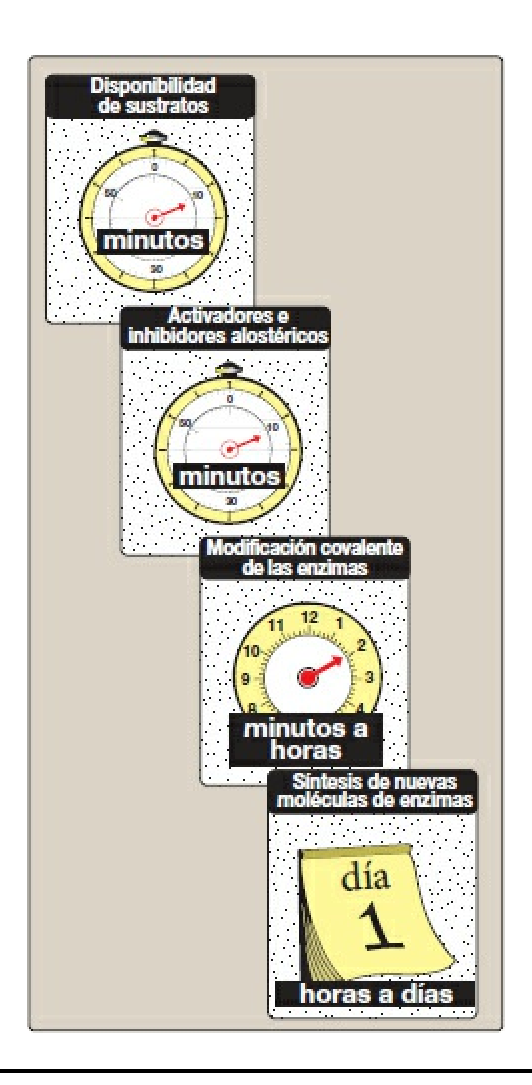


Figura 24-1 Mecanismos de control del metabolismo y algunos tiempos de respuesta típicos. [Nota: los tiempos de respuesta pueden variar según la naturaleza del estímulo y según el tejido.]

B. Modificación covalente

La actividad de muchas enzimas es regulada mediante la adición (a través de *cinasas,* tales como la *proteína cinasa A [PKA]* activada *por* monofosfato de adenosina cíclico [AMPc] y la *proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina [AMPK]*) o la eliminación (a través de *fosfatasas*) de grupos fosfato de residuos de serina, treonina o tirosina específicos de la proteína. En el estado de absorción o posprandial, la mayor parte de las enzimas reguladas covalentemente se encuentran en la forma desfosforilada y son activas (fig. 24-2). Tres excepciones son la *glucógeno fosforilasa cinasa* (v. pág. 132), la *glucógeno fosforilasa* (v. pág. 132) y la *lipasa sensible a hormonas (LSH)* del tejido adiposo (v. pág. 190), que son inactivas en su forma desfosforilada. [Nota: en el hígado, el dominio *fosfatasa* de la *fosfofructocinasa-2 (PFK-2)* bifuncional es inactivo cuando la proteína es desfosforilada (v. pág. 100).]

C. Inducción y represión de la síntesis enzimática

El aumento (inducción) o la reducción (represión) de la síntesis de enzimas, más que

influir en la actividad de las moléculas de enzima existentes induce cambios en el número de moléculas enzimáticas. A menudo, las enzimas sujetas a regulación de su síntesis son las que son necesarias en condiciones fisiológicas específicas. Por ejemplo, en el estado posprandial, el aumento de los niveles de insulina induce un aumento de la síntesis de las enzimas clave, como la *acetil-coenzima A carboxilasa [ACC]* (v. pág. 184) y la *sintasa de ácidos grasos* (v. pág. 184), que intervienen en el metabolismo anabólico. En ayunas, el glucagón induce la expresión de la *fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK)* de la gluconeogénesis (v. pág. 120). Ambas hormonas influyen sobre los factores de transcripción.

III. EL HÍGADO, CENTRO DE DISTRIBUCIÓN DE LOS NUTRIENTES

El hígado está extraordinariamente bien situado para procesar y distribuir los nutrientes del alimento porque el drenaje venoso del intestino y del páncreas atraviesa la vena porta hepática antes de entrar en la circulación general. Así, tras una comida, el hígado se inunda con la sangre que contiene los nutrientes absorbidos y niveles elevados de insulina segregada por el páncreas. Durante el período de absorción, el hígado capta los hidratos de carbono, los lípidos y la mayoría de los aminoácidos. Estos nutrientes son después metabolizados, almacenados o enviados a otros tejidos. De este modo, el hígado suaviza las amplias fluctuaciones potenciales en la disponibilidad de nutrientes para los tejidos periféricos.

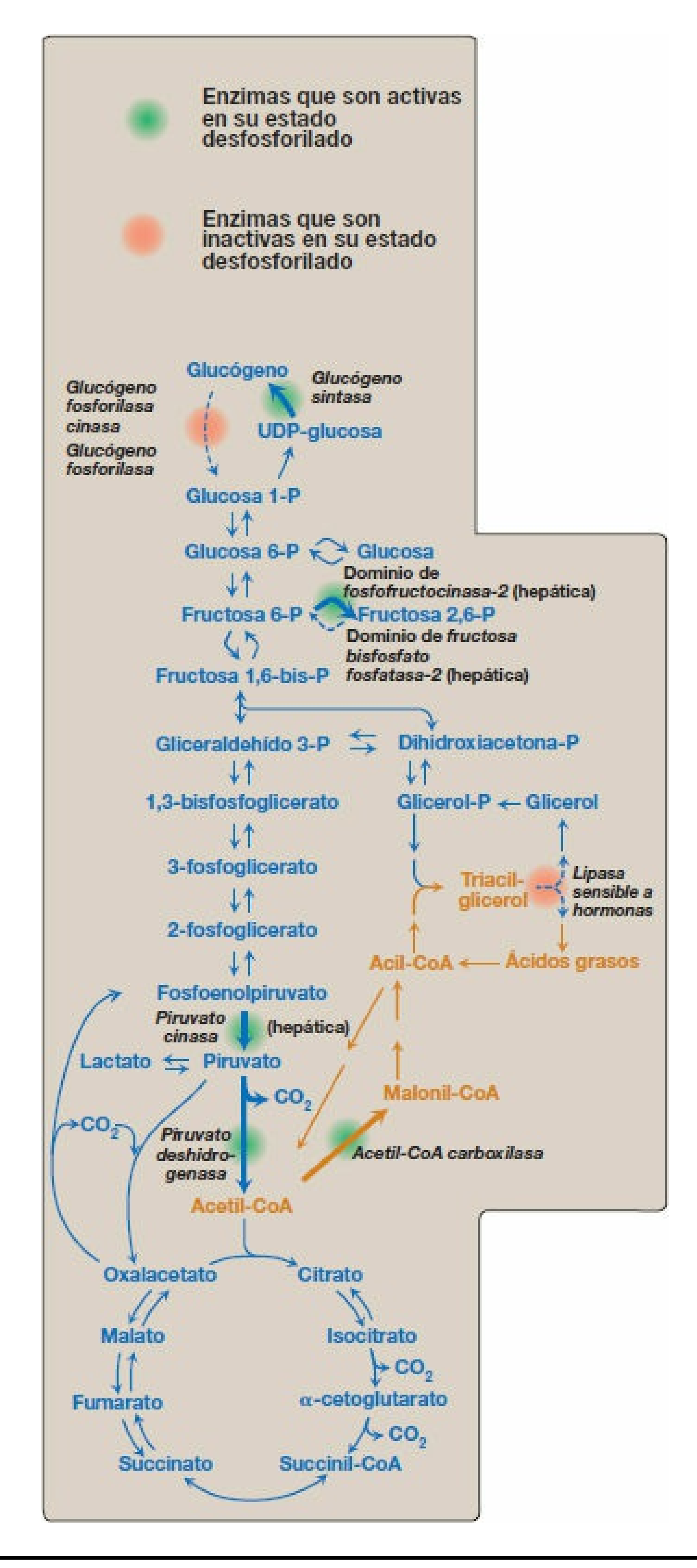


Figura 24-2 Reacciones importantes del metabolismo intermediario reguladas por fosforilación enzimática. **Texto en azul** = productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono; **Texto en marrón** = productos intermedios del metabolismo de los lípidos. CoA, coenzima A; P, fosfato.

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado es normalmente un tejido productor de glucosa, más que consumidor. Sin embargo, tras una comida que contenga hidratos de carbono, el hígado se convierte en un consumidor neto: retiene aproximadamente 60 g de cada 100 g de la glucosa presentada por el sistema portal. Este mayor uso es un reflejo de la mayor absorción de glucosa por parte de los hepatocitos. El transportador de glucosa (GLUT-2) independiente de insulina tiene poca afinidad (K_m elevada) por la glucosa y, por lo tanto, sólo absorbe glucosa cuando la glucemia es alta (v. pág. 97). Otros mecanismos por medio de los cuales aumenta el metabolismo hepático de la glucosa son los siguientes. [Nota: los números rodeados por círculos coloreados en el texto se refieren a la fig. 24-3.]

1. **Aumento de la fosforilación de la glucosa:** niveles elevados de glucosa en el hepatocito (como consecuencia del aumento de los niveles extracelulares) permiten a la *glucocinasa* fosforilar la glucosa a glucosa 6-fosfato (fig. 24-3, ❶). (Recuérdese que la *glucocinasa* tiene una K_m elevada por la glucosa, no se halla sujeta a la inhibición directa por producto y tiene una curva de la reacción sigmoidea; v. pág. 98).

2. **Aumento de la glucogenogénesis:** la conversión de la glucosa 6-fosfato en glucógeno está favorecida por la activación de la *glucógeno sintasa,* a la vez por desfosforilación y por una mayor disponibilidad de la glucosa 6-fosfato, su efector alostérico (v. fig. 24-3, ❷).

3. **Aumento de la actividad de la vía de las pentosas fosfato:** la disponibilidad de glucosa 6-fosfato combinada con el uso activo del dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) en la lipogénesis hepática estimula la vía de las pentosas fosfato (v. pág. 145). Esta vía es responsable normalmente del 5 % al 10 % de la glucosa metabolizada por el hígado (v. fig. 24-3, ❸).

4. **Aumento de la glucólisis:** en el hígado, la glucólisis sólo es significativa durante el período de absorción consecutivo a una comida rica en hidratos de carbono. La conversión de la glucosa en piruvato está estimulada por el elevado cociente insulina a glucagón, que provoca un aumento de la cantidad de las enzimas reguladas de la glucólisis: *glucocinasa, PFK-1* y *piruvato cinasa (PK;* v. pág. 102). Además, la *PFK-1* es activada alostéricamente por la fructosa 2,6-bisfosfato generada por el dominio *cinasa* activo (desfosforilado) de la *PFK-2* bifuncional. La *PK* está desfosforilada y es activa. La *piruvato deshidrogenasa (PDH),* que convierte el piruvato en acetil-CoA, es activa (desfosforilada) porque el piruvato inhibe la *PDH cinasa* (v. fig. 24-3, ❹). La acetil-CoA se utiliza como sustrato para la síntesis de ácidos grasos (AG) o es oxidada para obtener energía en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC). (V. fig. 24-4 para la función principal de la glucosa 6-fosfato).

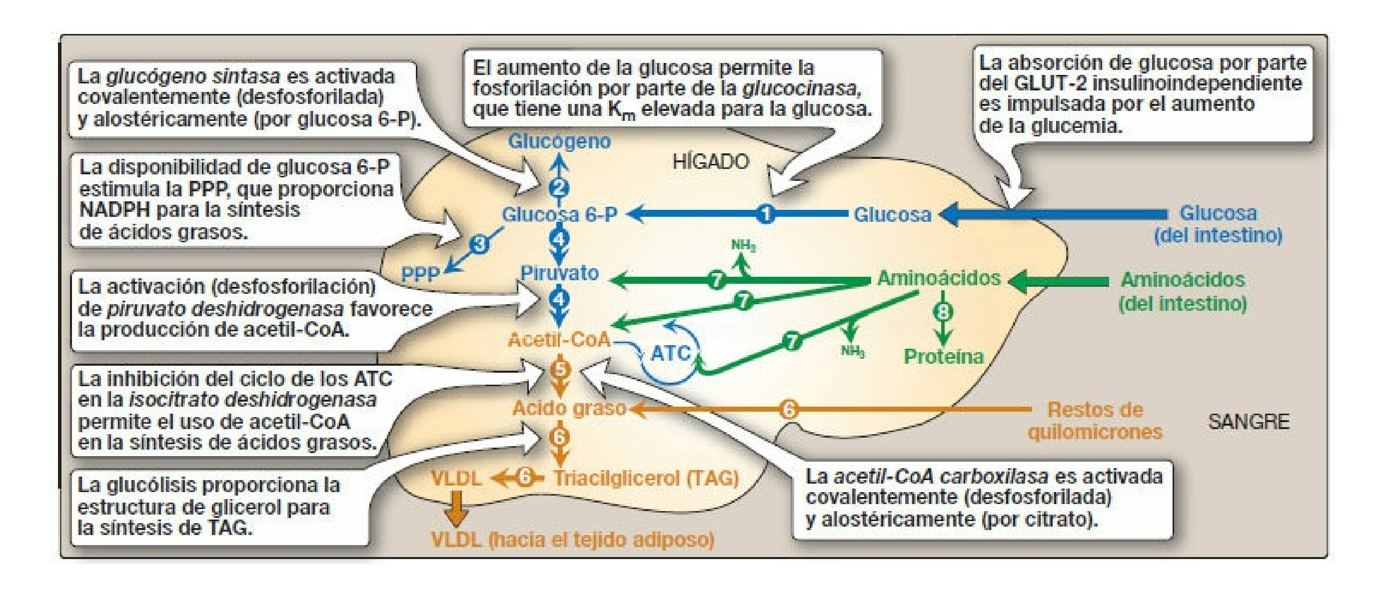


Figura 24-3 Principales vías metabólicas en el hígado en el estado de absorción. [Nota: la acetil-CoA también se usa para la síntesis de colesterol.] Los números en círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas o las proteínas. **Texto en azul** = productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono; **texto en marrón** = productos intermedios del metabolismo de los lípidos; **texto en verde** = productos intermedios del metabolismo de las proteínas. ATC, ácidos tricorboxílicos (ciclo); GLUT, transportador de glucosa; PPP, vía de las pentosas fosfato; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

5. **Disminución en la producción de glucosa:** aunque la glucólisis y la glucogénesis (vías que favorecen las reservas de glucosa) se estimulan en el hígado en estado de absorción, la gluconeogénesis y la glucogenólisis (vías que generan glucosa) disminuyen. La *piruvato carboxilasa (PC),* que cataliza la primera etapa de la gluconeogénesis, está inactiva en gran medida por los bajos niveles de acetil-CoA, su activador alosté-rico (v. pág. 119). [Nota: la acetil-CoA se está utilizando para la síntesis de AG.] El elevado cociente de insulina a glucagón favorece también la inactivación de otras enzimas de la gluconeogénesis, como la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* (v. fig. 8-17, pág. 100). La glucogenólisis es inhibida por la desfosforilación de la *glucógeno fosforilasa* y la *fosforilasa cinasa*.

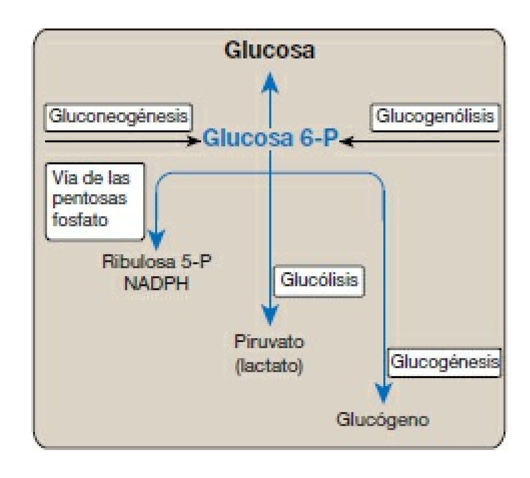


Figura 24-4 Función principal de la glucosa 6-fosfato en el metabolismo. [Nota: la presencia de *glucosa 6-fosfatasa* en el hígado permite la producción de glucosa libre a partir de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.] NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

B. Metabolismo de las grasas

1. **Aumento de la síntesis de los ácidos grasos:** el hígado es el tejido más importante para la síntesis *de novo* de los AG (v. fig. 24-3, 5). La síntesis de AG, un proceso citosólico, es favorecida en el período de absorción por la disponibilidad de sustratos acetil-CoA (del metabolismo de la glucosa y los aminoácidos) y NADPH (del metabolismo de la glucosa) y por la activación de la *ACC,* tanto por desfosforilación como por la presencia de su activador alostérico, el citrato. [Nota: la inactividad de la *AMPK* favorece la desfosforilación.] La *ACC* cataliza la formación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA, la reacción limitante de la síntesis de AG (v. pág. 183). [Nota: la malonil-CoA inhibe la *carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I)* de la oxidación de AG (v. pág. 191). Por lo tanto, el citrato activa directamente la síntesis de AG e inhibe indirectamente la degradación de AG.]

   a. **Fuente de acetil-coenzima A citosólico:** el piruvato de la glucólisis aerobia entra en la mitocondria donde es descarboxilado por la *PDH.* El producto acetil-CoA se combina con oxalacetato (OAA) para formar citrato por medio de la *citrato sintasa.* El citrato abandona la mitocondria (como resultado de la inhibición de la *isocitrato deshidrogenasa* por parte del ATP) y entra al citosol. El citrato es escindido por la *ATP-citrato liasa* (inducida por la insulina) y se produce el sustrato acetil-CoA de la *ACC* y el OAA. El OAA es reducido a malato, que es descarboxilado oxidativamente a piruvato por la *enzima málica* a medida que se forma NADPH (v. pág. 187).

2. **Aumento de la síntesis de los triacilgliceroles:** la síntesis de los TAG está favorecida porque se dispone de acil-CoA tanto procedente de la síntesis *de novo,* a partir de la acetil-CoA, como de la hidrólisis del componente TAG de los quilomicrones remanentes retirados de la sangre por los hepatocitos (v. pág. 178). La glucólisis (v. pág. 189) proporciona glicerol 3-fosfato, el esqueleto para la síntesis de los TAG. El hígado empaqueta los TAG dentro de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son segregadas a la sangre para su utilización por los tejidos extrahepáticos, en particular los tejidos adiposo y muscular (v. fig. 24-3, 6).

C. Metabolismo de los aminoácidos

1. **Aumento de la degradación de los aminoácidos:** en el período de absorción hay presentes más aminoácidos de los que el hígado puede usar en la síntesis de proteínas y de otras moléculas que contienen nitrógeno. Los aminoácidos excedentes no se almacenan, sino que son liberados a la sangre para que otros tejidos los empleen en la síntesis de proteínas, o bien desaminados, con la consiguiente degradación de los esqueletos carbonados resultantes por parte del

hígado a piruvato, acetil-CoA o a productos intermedios del ciclo de los ATC. Estos metabolitos pueden oxidarse para dar energía o pueden usarse en la síntesis de los AG (v. fig. 24-3, ❼). El hígado tiene una capacidad limitada para degradar los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) leucina, isoleucina y valina, que atraviesan el hígado esencialmente sin ser modificados y son metabolizados de preferencia en el músculo (v. pág. 266).



Figura 24-5 Microfotografía electrónica de transmisión coloreada de los adipocitos.

2. **Aumento de la síntesis de proteínas:** el organismo no puede almacenar las proteínas de la misma manera que conserva el glucógeno o las reservas de TAG (v. pág. 327). Sin embargo, en el estado de absorción se produce un aumento transitorio en la síntesis de las proteínas hepáticas que permite la reposición de cualquier proteína que pudiera haber sido degradada durante el período postabsorción previo (v. fig. 24-3, ❽).

IV. EL TEJIDO ADIPOSO: ALMACÉN DE ENERGÍA

El tejido adiposo es sólo el segundo en capacidad para distribuir las moléculas de combustible, después del hígado. En un hombre de 70 kg, el tejido adiposo blanco pesa aproximadamente 14 kg, o en torno a la mitad de su masa muscular total. Casi todo el volumen de cada adipocito en el tejido adiposo blanco puede estar ocupado por una gotita de TAG (fig. 24-5).

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

1. **Aumento del transporte de glucosa:** los niveles circulantes de insulina son elevados en el estado de absorción, lo que provoca un flujo de entrada de la glucosa en los adipocitos a través del GLUT-4 sensible a insulina incorporado en la superficie de la célula a partir de vesículas intracelulares (fig. 24-6, ❶). La glucosa es fosforilada por la *hexocinasa*.

2. **Aumento de la glucólisis:** el aumento de la disponibilidad intracelular de glucosa provoca una intensificación de la velocidad de la glucólisis (v. fig. 24-6, ❷). En el tejido adiposo, la glucólisis cumple una función sintética al suministrar el glicerol 3-fosfato para la síntesis de los TAG (v. pág. 189). Recordar que el tejido adiposo carece de *glicerol cinasa*.

3. **Aumento de la actividad de la vía de las pentosas fosfato:** el tejido adiposo puede metabolizar la glucosa por medio de la vía de las pentosas fosfato, produciendo así NADPH, esencial para la síntesis de las grasas (v. pág. 186 y fig. 24-6, ❸). Sin embargo, en los seres humanos, la síntesis *de novo* no es la fuente principal de AG en el tejido adiposo, excepto cuando se vuelve a alimentar a un sujeto anteriormente en ayunas (v. fig. 24-6, ❹).

B. Metabolismo de las grasas

La mayor parte de los AG añadidos a los depósitos de TAG de los adipocitos tras el consumo de una comida que contiene lípidos procede de la degradación de TAG exógenos (de la dieta) que tiene lugar en los quilomicrones y expulsa el intestino, y de TAG endógenos que tiene lugar en las VLDL y expulsa el hígado (v. fig. 24-6, ❺). Los AG son liberados de las lipoproteínas por acción de la *lipoproteína lipasa (LPL),* una enzima extracelular unida a las paredes de los capilares en muchos tejidos, en particular en el tejido adiposo y en el músculo. En el tejido adiposo, la *LPL* es regulada por aumento por la insulina. Por tanto, en el estado posprandial, los niveles elevados de glucosa e insulina favorecen el almacenamiento de los TAG (v. fig. 24-6, ❻), cuyos carbonos son suministrados en su totalidad por la glucosa. [Nota: la concentración elevada de insulina favorece la forma desfosforilada (inactiva) de la *HSL* (v. pág. 190), lo que inhibe la lipólisis en el estado de absorción.]

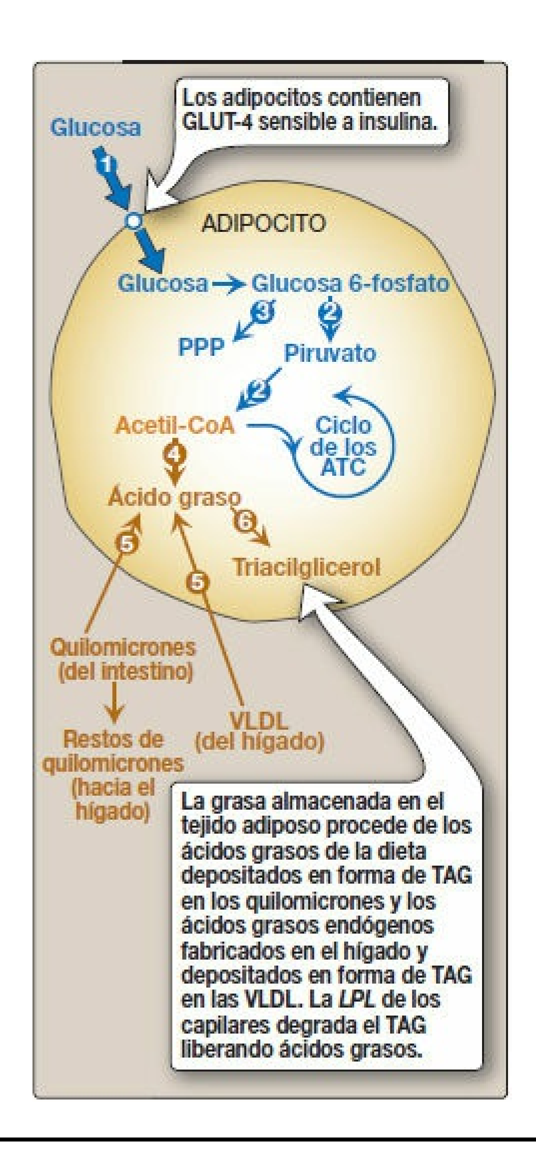


Figura 24-6 Principales vías metabólicas en el tejido adiposo en el estado de absorción. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto correspondiente indican vías importantes para el metabolismo del tejido adiposo.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; GLUT, transportador de glucosa; LPL, lipoproteína lipasa; P, fosfato; PPP, vía de las pentosas fosfato; TAG, triacilglicerol; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

V. EL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN REPOSO

En el estado de absorción, el músculo absorbe glucosa a través del GLUT-4 (para obtener energía y sintetizar glucógeno) y aminoácidos (para obtener energía y sintetizar proteínas). [Nota: el metabolismo energético del músculo esquelético es único en el sentido de que es capaz de responder a los cambios sustanciales en la demanda de ATP que acompañan a la contracción muscular. En reposo, el músculo es responsable de aproximadamente el 30 % del consumo de O_2 del organismo, mientras que durante el ejercicio vigoroso lo es de hasta el 90 % del consumo total de O_2. Esto ilustra gráficamente el hecho de que el músculo esquelético, pese a su capacidad para períodos transitorios de glucólisis anaerobia, es un tejido oxidativo. Al contrario que en el hígado,

no hay regulación covalente de la *FPK-2* en el músculo esquelético. No obstante, en la isoenzima cardíaca el dominio *cinasa* es activado por fosforilación en la que interviene la adrenalina.]

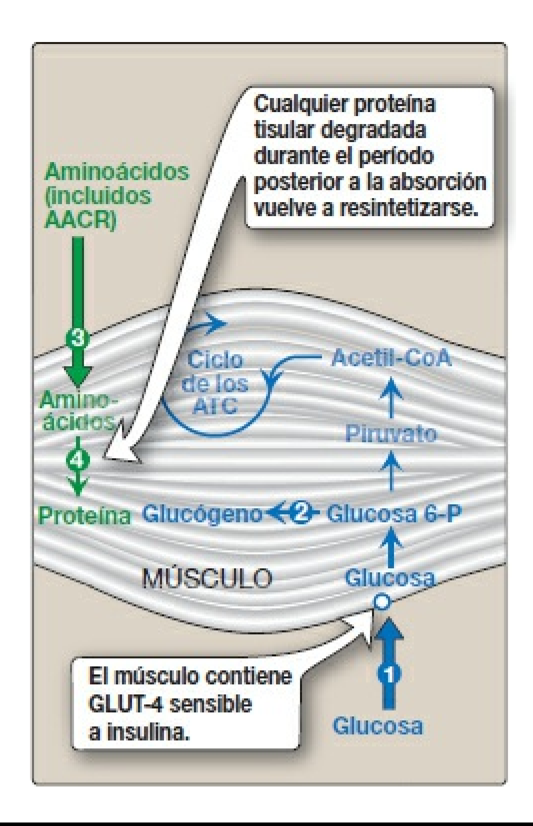


Figura 24-7 Principales vías metabólicas en el músculo esquelético en el estado de absorción. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes para el metabolismo de los hidratos de carbono o de las proteínas.] AACR, aminoácidos de cadena ramificada; ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; GLUT, transportador de glucosa; P, fosfato.

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

1. **Aumento del transporte de glucosa:** el aumento transitorio de la glucosa y la insulina plasmáticas tras una comida rica en hidratos de carbono induce un aumento del transporte de glucosa al interior de las células musculares por GLUT-4 (v. pág. 97 y fig. 24-7, ❶), por lo que se reduce la glucemia. La glucosa es fosforilada a glucosa 6-fosfato por la *hexocinasa* y metabolizada para proporcionar las necesidades energéticas de las células.

2. **Aumento de la síntesis de glucógeno:** el aumento del cociente insulina a glucagón y la disponibilidad de glucosa 6-fosfato favorecen la síntesis del glucógeno, en particular si se han agotado los depósitos de glucógeno como consecuencia del ejercicio (v. pág. 126 y fig. 24-7, ❷).

B. Metabolismo de las grasas

Los AG son liberados de los quilomicrones y las VLDL por la acción de la *LPL* (v. págs. 228 y 231). Sin embargo, los AG tienen una importancia secundaria como

combustible para el músculo en reposo durante el estado posprandial, en el que la principal fuente de energía es la glucosa.

C. Metabolismo de los aminoácidos

1. **Aumento de la síntesis de proteínas:** en el período de absorción tras la ingestión de una comida que contenga proteínas se produce un aumento en la captación de aminoácidos y en la síntesis de proteínas (v. fig. 24-7, ❸ y ❹). Esta síntesis reemplaza las proteínas degradadas desde la comida anterior.

2. **Aumento de la captación de aminoácidos de cadena ramificada:** el músculo es el principal lugar de degradación de los AACR (leucina, isoleucina y valina) porque contiene la *transaminasa* necesaria (v. pág. 266). Los AACR escapan del metabolismo hepático y son captados por el músculo, donde se utilizan para la síntesis de proteínas (v. fig. 24-7, ❸) y como fuente de energía.

VI. EL CEREBRO

Aunque constituye sólo el 2 % del peso del adulto, el cerebro es responsable de un 20 % del consumo basal de O_2 del organismo en reposo. Como el cerebro es vital para el correcto funcionamiento de todos los órganos del cuerpo, se da una prioridad especial a sus necesidades energéticas. Para proporcionar energía, los sustratos deben ser capaces de atravesar las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos del cerebro (la «barrera hematoencefálica»). En el estado posprandial, el cerebro utiliza exclusivamente glucosa como combustible (el GLUT-1 de la barrera hematoencefálica es insulinoindependiente): oxida por completo aproximadamente 140 g/día de glucosa a CO_2 y H_2O. El cerebro no contiene depósitos significativos de glucógeno y es, por consiguiente, completamente dependiente de la disponibilidad de glucosa en la sangre (fig. 24-8, ❶). [Nota: si los niveles de glucemia caen por debajo de 40 mg/100 ml (la glucemia normal en ayunas es de 70-99 mg/100 ml), se daña la función cerebral (pág. 315).] El cerebro también carece de depósitos considerables de TAG y los AG circulantes contribuyen poco a la producción de energía porque los AG unidos a albúmina no atraviesan de manera eficaz la barrera hematoencefálica. Los cambios intertisulares característicos del período de absorción se resumen en la figura 24-9.

VII. VISIÓN GENERAL DEL AYUNO

El ayuno comienza si no se ingiere alimento después del período de absorción. Puede ser consecuencia de una incapacidad para obtener alimentos, del deseo de perder peso rápidamente o de situaciones clínicas en las que el individuo es incapaz de ingerir alimento (p. ej., debido a un traumatismo, una operación, cáncer o quemaduras). En ausencia de alimento, los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos y TAG caen, lo que desencadena una disminución de la secreción de insulina y un aumento de la liberación de glucagón y adrenalina. La disminución del cociente insulina/hormona

contrarreguladora y de la disponibilidad de sustratos circulantes hacen del período de privación de nutrientes un período catabólico caracterizado por la degradación de TAG, glucógeno y proteínas. Esto pone en marcha un intercambio de sustratos entre el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el cerebro que está guiado por dos prioridades: *1)* la necesidad de mantener los niveles plasmáticos adecuados de glucosa para conservar el metabolismo energético en el cerebro, los eritrocitos y otros tejidos que necesitan glucosa y *2)* la necesidad de movilizar los AG del tejido adiposo, así como la síntesis y liberación de cuerpos cetónicos del hígado, para suministrar energía a todos los demás tejidos. [Nota: mantener la glucosa requiere disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis (tales como piruvato, alanina y glicerol).]

A. Depósitos de combustible

En la figura 24-10 se muestran los combustibles metabólicos disponibles al comienzo del ayuno en un varón sano de 70 kg de peso. Nótense los enormes depósitos calóricos disponibles en forma de TAG, en comparación con los contenidos en el glucógeno. [Nota: aunque se presentan las proteínas como fuente de energía, cada proteína también tiene una función (p. ej., como componente estructural del organismo o enzima, entre otras). Por consiguiente, sólo alrededor de una tercera parte de las proteínas del organismo puede utilizarse para producir energía sin comprometer mortalmente las funciones vitales.]

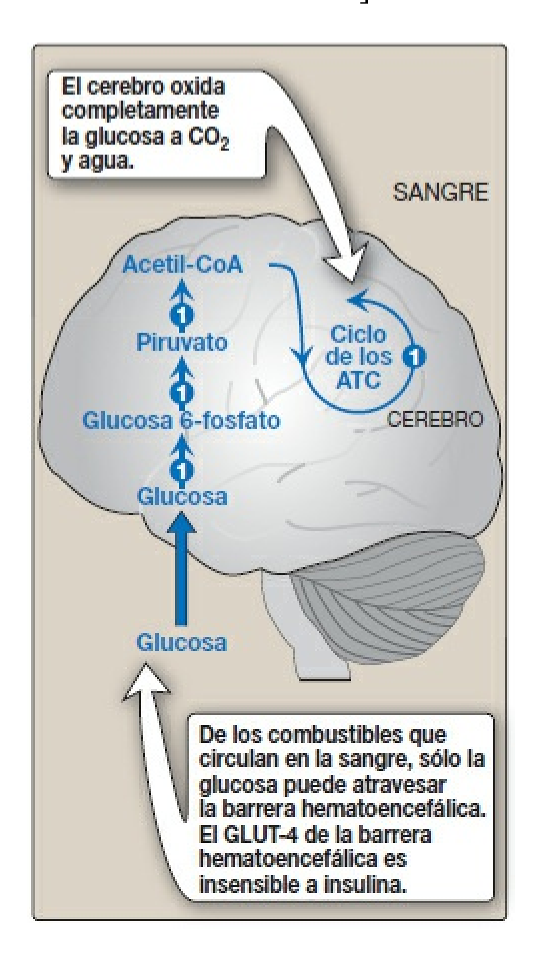


Figura 24-8 Principales vías metabólicas en el cerebro en el estado de absorción. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes para el metabolismo de los hidratos de carbono.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; GLUT, transportador de glucosa; P, fosfato.

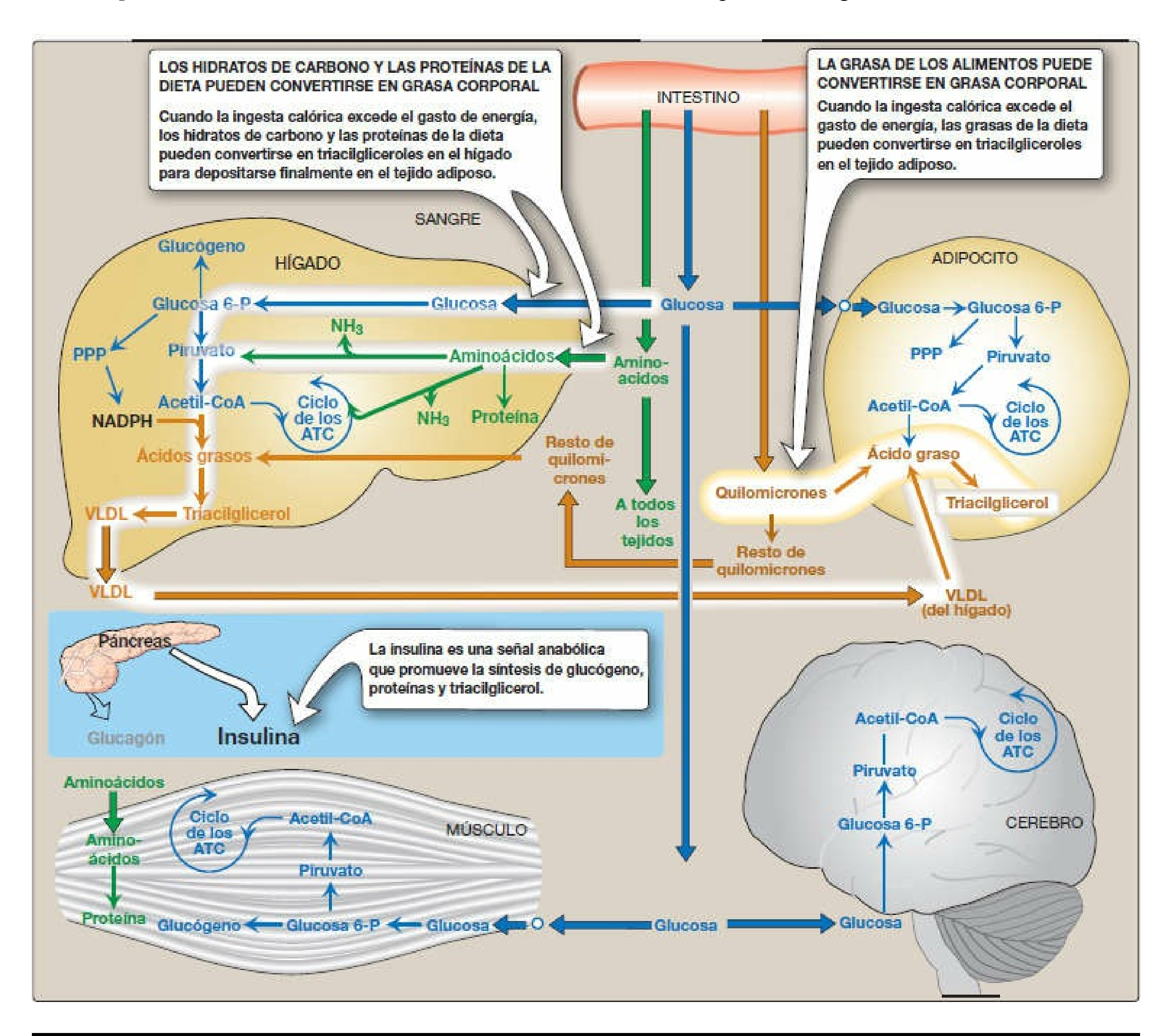


Figura 24-9 Relaciones entre los tejidos en el estado de absorción y las señales hormonales que los favorecen. [Nota: los pequeños círculos en el perímetro del músculo y el adipocito indican sistemas de transporte dependientes de insulina.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina; P, fosfato; PPP, vía de las pentosas fosfato; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

B. Cambios enzimáticos durante el ayuno

Durante el ayuno (al igual que en el estado posprandial), el flujo de productos intermedios a través de las vías del metabolismo energético está controlado por cuatro mecanismos: *1)* la disponibilidad de los sustratos, *2)* la regulación alostérica de las enzimas, *3)* la modificación covalente de las enzimas y *4)* la inducción-represión de la síntesis enzimática. En general, los cambios metabólicos observados durante el ayuno

son los opuestos a los descritos para el estado de absorción (v. fig. 24-9). Por ejemplo, aunque la mayoría de las enzimas reguladas por modificación covalente están desfosforiladas y activas en el estado de buena alimentación, en el estado de ayuno están fosforiladas e inactivas. Las tres excepciones son la *glucógeno fosforilasa* (v. pág. 132), la *glucógeno fosforilasa cinasa* (v. pág. 132) y la *LSH* del tejido adiposo (v. pág. 190), que son activas en sus estados fosforilados. Durante el ayuno, los alimentos no proporcionan sustratos, pero éstos se obtienen de la degradación de reservas o tisular, tales como la glucogenólisis con liberación de glucosa procedente del hígado, la lipólisis en el tejido adiposo, que libera AG y glicerol a partir de TAG, y de la proteólisis en el músculo, que libera aminoácidos. El reconocimiento de que los cambios durante el ayuno son recíprocos a los observados en el estado posprandial es útil para entender el flujo y reflujo del metabolismo.

VIII. EL HÍGADO DURANTE EL AYUNO

La función principal del hígado en el metabolismo energético durante el ayuno es el mantenimiento de la glucemia a través de la producción de glucosa procedente de la glucogenólisis y la gluconeogénesis para tejidos dependientes de glucosa y la síntesis y distribución de cuerpos cetónicos para que utilicen otros tejidos. Así pues, se diferencia entre metabolismo «hepático» y «extrahepático» o «periférico».

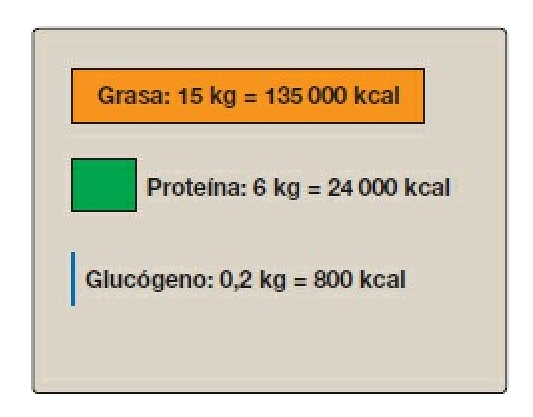


Figura 24-10 Combustibles metabólicos presentes en un varón de 70 kg de peso al comienzo del ayuno. Los depósitos de grasas son suficientes como para satisfacer las necesidades de energía durante aproximadamente 80 días.

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado utiliza primero la degradación del glucógeno y luego la gluconeogénesis para mantener los niveles de la glucemia y sustentar el metabolismo energético del cerebro y otros tejidos que necesitan glucosa en el estado de ayuno (postabsortivo). [Nota: recuérdese que la presencia de *glucosa 6-fosfatasa* en el hígado permite la producción de glucosa libre tanto a partir de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis (v. fig. 24-4).]

1. **Aumento de la degradación del glucógeno:** en la figura 24-11 se muestran las

fuentes de glucosa sanguínea tras la ingestión de 100 g de glucosa. Durante el breve período de absorción, la glucosa ingerida es la principal fuente de glucosa en sangre. Varias horas después, los niveles de glucosa en sangre han disminuido lo bastante como para provocar un aumento de la secreción de glucagón y una disminución de la liberación de insulina. El aumento del cociente de glucagón a insulina provoca una rápida movilización de los depósitos de glucógeno hepático (que contiene aproximadamente 80 g de glucógeno en el estado de absorción) debido a la fosforilación (activación) mediada por *PKA* de la *glucógeno fosforilasa cinasa* que fosforila (y activa) la *glucógeno fosforilasa* (v. pág. 130). La figura 24-11 muestra que el glucógeno hepático está casi agotado tras 10 h a 18 h de ayuno y, por consiguiente, la glucogenólisis hepática es una respuesta transitoria al ayuno inicial. La figura 24-12, ❶, muestra la degradación de glucógeno como parte de la respuesta metabólica global del hígado durante el ayuno. [Nota: la fosforilación de *glucógeno sintasa* inhibe simultáneamente la glucogénesis.]

2. **Aumento de la síntesis de glucosa:** la síntesis de glucosa y su posterior liberación a la circulación son funciones hepáticas vitales durante el ayuno a corto y largo plazo (v. fig. 24-12, ❷). Los esqueletos carbonados para la gluconeogénesis proceden principalmente de los aminoácidos glucogénicos y del lactato del músculo, así como del glicerol del tejido adiposo. La gluconeogénesis, favorecida por la activación de la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* (debida a una disminución de la disponibilidad de su inhibidor, la fructosa 2,6-bisfosfato, v. pág. 121) y por la inducción de la *PEPCK* por el glucagón (v. pág. 122), empieza 4 h a 6 h después de la última comida y se torna completamente activa a medida que se van agotando los depósitos de glucógeno del hígado (v. fig. 24-11). [Nota: la disminución de fructosa 2,6-bisfosfato inhibe simultáneamente la glucólisis en la *PFK-1* (v. pág. 99).]

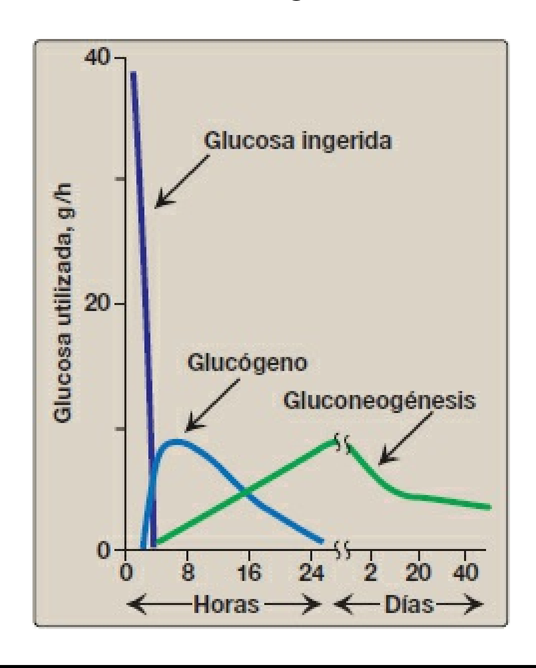


Figura 24-11 Fuentes de glucosa sanguínea después de tomar 100 g de glucosa. [Nota: v. apartado B-2 para

información sobre por qué la gluconeogénesis disminuye.]

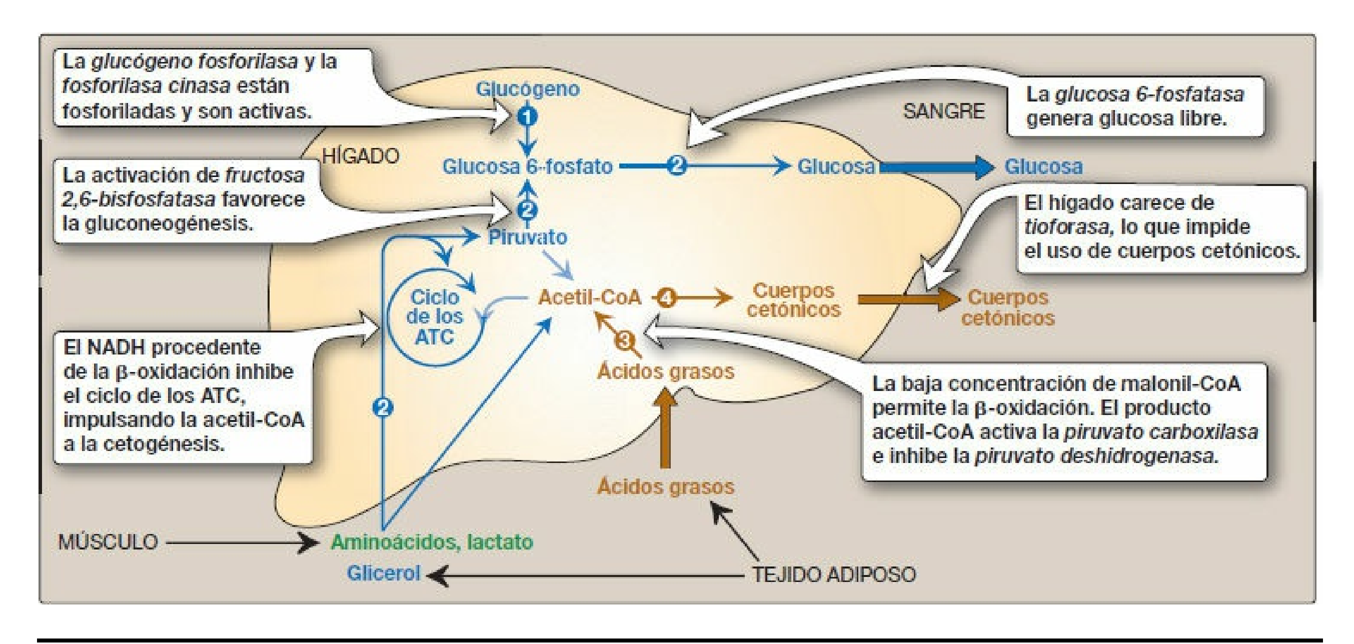


Figura 24-12 Principales vías metabólicas en el hígado durante el ayuno. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías metabólicas importantes para los hidratos de carbono o las grasas.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina; P, fosfato.

B. Metabolismo de las grasas

1. **Aumento de la oxidación de los ácidos grasos:** la oxidación de los AG procedentes de la hidrólisis de TAG del tejido adiposo es la principal fuente de energía para el tejido hepático en el estado posterior a la absorción (v. fig. 24-12, ❸). El descenso de la malonil-CoA debido a la fosforilación (inactivación) de la *ACC* mediante la *AMPK* quita el freno a la *CPT-I,* lo que permite que se produzca la β-oxidación (v. pág. 191). La oxidación de AG genera NADH, $FADH_2$ y acetil-CoA. El NADH inhibe el ciclo de los ATC. La acetil-CoA es un activador alostérico de la *PC* y un inhibidor alostérico de la *PDH,* por lo que favorece el uso de piruvato en la gluconeogénesis (v. fig. 8-24). [Nota: la acetil-CoA no puede utilizarse como sustrato de la gluconeogénesis, en parte porque la reacción de la *PDH* es irreversible.] La oxidación de NADH y $FADH_2$ acoplada a la fosforilación oxidativa proporciona la energía requerida por las reacciones *PC* y *PEPCK* de la gluconeogénesis.

2. **Aumento de la síntesis de los cuerpos cetónicos:** el hígado es el único capaz de sintetizar y liberar cuerpos cetónicos, principalmente el 3-hidroxibutirato, pero también acetoacetato para su uso como combustible en los tejidos periféricos (v. pág. 195), pero no en el hígado mismo porque el hígado carece de *tioforasa*. La cetogénesis, que empieza los primeros días de ayuno (fig. 24-13), está favorecida cuando la concentración de la acetil-CoA de la oxidación de AG excede la capacidad oxidativa del ciclo de los ATC. [Nota: la cetogénesis libera CoA y asegura su

disponibilidad para la oxidación continuada de los AG.] La disponibilidad de cuerpos cetónicos hidrosolubles circulantes es importante durante el ayuno porque una vez que su nivel en sangre es suficientemente elevado pueden ser utilizados como combustible en muchos tejidos, incluido el tejido cerebral. Esto reduce la necesidad de gluconeogénesis a partir de los esqueletos carbonados de los aminoácidos y preserva las proteínas esenciales (fig. 24-11). En la figura 24-12, ❹ se muestra la cetogénesis como parte de la respuesta hepática general al ayuno. [Nota: los cuerpos cetónicos son ácidos orgánicos y, cuando están presentes en altas concentraciones, pueden causar cetoacidosis.]

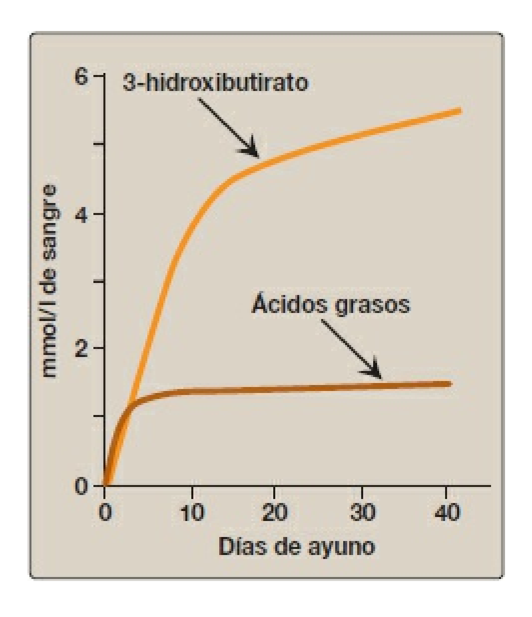


Figura 24-13 Concentraciones de ácidos grasos y 3-hidroxibutirato en la sangre durante el ayuno. [Nota: el 3-hidroxibutirato se fabrica a partir de la reducción de acetoacetato.]

IX. EL TEJIDO ADIPOSO DURANTE EL AYUNO

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

Debido a los bajos niveles de insulina circulante se reduce el transporte de glucosa por GLUT-4 sensible a insulina al interior del adipocito y su posterior metabolismo. Esto causa una disminución de la síntesis de TAG.

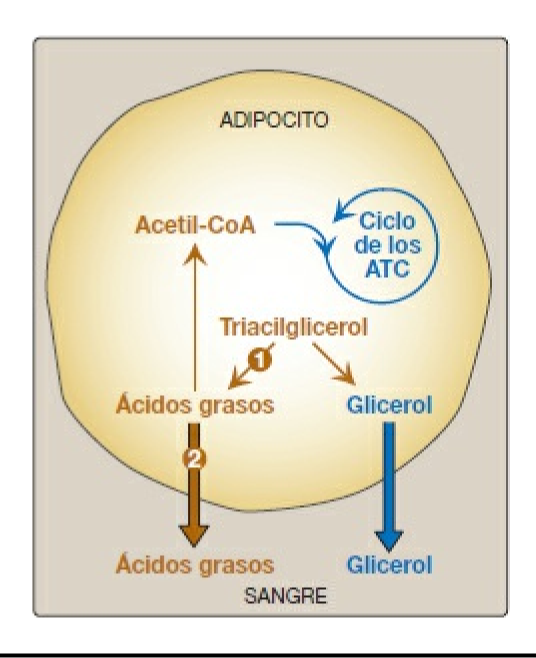


Figura 24-14 Principales vías metabólicas en el tejido adiposo durante el ayuno. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes para el metabolismo de las grasas.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A.

B. Metabolismo de las grasas

1. **Aumento de la degradación de las grasas:** la fosforilación mediada por *PKA* y la activación de *LSH* (v. pág. 190), así como la posterior hidrólisis de la grasa almacenada aumentan con la elevación de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Estas hormonas, que se liberan de las terminaciones de los nervios simpáticos en el tejido adiposo y/o de la médula suprarrenal, son activadores fisiológicamente importantes de la *LSH* (fig. 24-14, ❶).

2. **Aumento de la liberación de los ácidos grasos:** los AG obtenidos de la hidrólisis de los TAG almacenados se liberan principalmente en la sangre (v. fig. 24-14, ❷). Unidos a la albúmina, son transportados a una variedad de tejidos para ser utilizados como combustible. El hígado usa el glicerol producido tras la degradación de los TAG como un precursor gluconeogénico, que contiene *glicerol cinasa.* [Nota: los AG también pueden oxidarse a acetil-CoA, que puede entrar en el ciclo de los ATC y de este modo producir energía para los adipocitos. También pueden reesterificarse al glicerol 3-fosfato (a partir de la gliceroneogénesis, v. pág. 190), generar TAG y reducir la concentración plasmática de AG.]

3. **Reducción de la captación de ácidos grasos:** durante el ayuno, la actividad de la *LPL* del tejido adiposo es baja. Por consiguiente, los TAG de las lipoproteínas circulantes no están disponibles para el tejido adiposo.

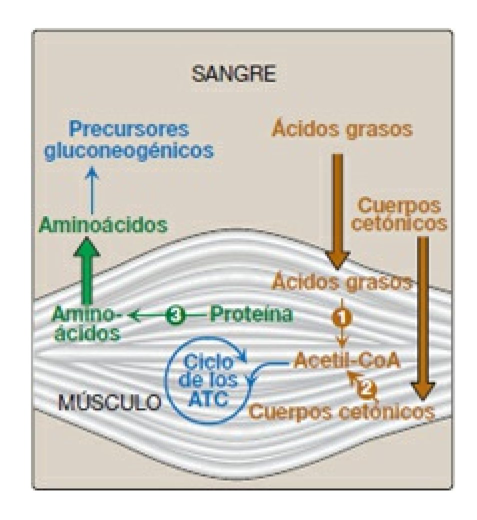


Figura 24-15 Principales vías metabólicas en el músculo esquelético durante el ayuno. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes para el metabolismo de las grasas o de las proteínas.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A.

X. EL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN REPOSO DURANTE EL AYUNO

El músculo en reposo pasa de la glucosa a los AG como principal fuente de energía en ayunas. [Nota: en cambio, el músculo en ejercicio utiliza inicialmente sus depósitos de glucógeno como fuente de energía. Durante el ejercicio intenso, la glucosa 6-fosfato procedente del glucógeno se convierte en lactato a través de la glucólisis anaerobia (v. pág. 103). El lactato es utilizado por el hígado para la gluconeogénesis (ciclo de Cori; v. pág. 118). A medida que se agotan estas reservas de glucógeno, los AG libres proporcionados por la movilización de los TAG del tejido adiposo se convierten en la fuente de energía dominante. El aumento de AMP basado en la contracción activa la *AMPK,* que fosforila e inactiva la isoenzima del músculo *ACC*, que disminuye la malonil-CoA y permite la oxidación (v. pág. 183).

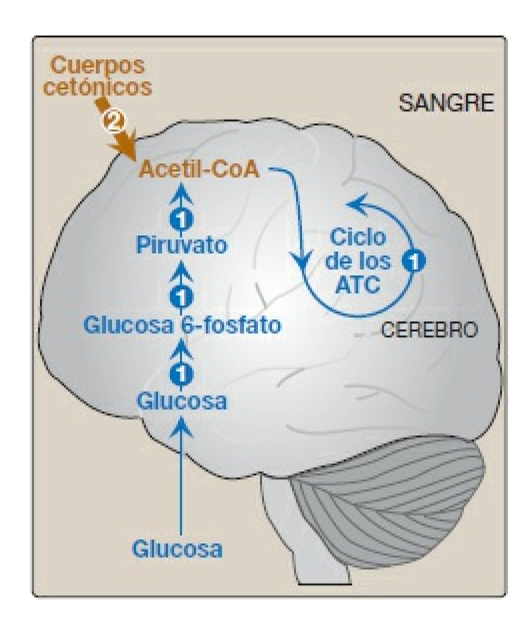


Figura 24-16 Principales vías metabólicas en el cerebro durante el ayuno. [Nota: los números en los círculos que aparecen en la figura y en el texto indican vías importantes para el metabolismo de las grasas o de los hidratos de carbono.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; P, fosfato.

A. Metabolismo de los hidratos de carbono

Debido a los bajos niveles de insulina circulante se reducen el transporte de la glucosa al interior de las células del músculo esquelético por medio de los GLUT-4 sensibles a insulina (v. pág. 97) y el posterior metabolismo de la glucosa. Así pues, la glucosa de la gluconeogénesis hepática no está disponible para el músculo (ni el tejido adiposo).

B. Metabolismo de los lípidos

Durante las dos primeras semanas del ayuno, el músculo utiliza como combustibles los AG del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos del hígado (fig. 24-15, ❶ y ❷). Después de unas 3 semanas de ayuno, el músculo reduce la utilización de los cuerpos cetónicos (que de este modo reserva para el cerebro) y oxida AG casi exclusivamente. [Nota: la acetil-CoA procedente de la oxidación de los AG inhibe directamente la *PDH* (por activación de la *PDH cinasa*) y ahorra piruvato, que es transaminado a alanina y utilizado por el hígado para la gluconeogénesis (ciclo de glucosa-alanina; v. pág. 253).]

C. Metabolismo de las proteínas

Durante los primeros días del ayuno se produce una rápida degradación de las proteínas del músculo, lo que proporciona los aminoácidos que utiliza el hígado para la gluconeogénesis (v. fig. 24-15, ❸). Dado que el músculo carece de receptores de glucagón, la proteólisis muscular se inicia por un descenso de la insulina y se mantiene por el aumento de los glucocorticoides. [Nota: la alanina y la glutamina son los aminoácidos gluconeogénicos cuantitativamente más importantes de los liberados por el músculo. Se producen a partir del catabolismo de los AACR (v. pág. 267).] La glutamina es utilizada como combustible por los enterocitos, por ejemplo, que expulsan alanina que es utilizada en la gluconeogénesis hepática. En la segunda semana de ayuno, la velocidad de la proteólisis muscular disminuye, lo que equivale a una disminución en la necesidad de glucosa como combustible para el cerebro, que ha empezado a utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía.

XI. EL CEREBRO DURANTE EL AYUNO

Durante los primeros días del ayuno, el cerebro sigue utilizando sólo glucosa como combustible (fig. 24-16, ❶). La glucemia se mantiene por la gluconeogénesis hepática a partir de precursores glucogénicos, como los aminoácidos de la proteólisis y el glicerol de la lipólisis. En el ayuno prolongado (más allá de 2 o 3 semanas), los cuerpos cetónicos plasmáticos (v. fig. 24-12) alcanzan niveles significativamente elevados y reemplazan a la glucosa como combustible principal para el cerebro (v. fig. 24-16, ❷, y fig. 24-17). Esto reduce la necesidad de catabolismo de las proteínas para la gluconeogénesis: los cuerpos cetónicos ahorran glucosa y, por tanto, proteína muscular. [Nota: cuando el ayuno se

prolonga de toda la noche a días o semanas, la concentración de glucosa en sangre sufre una disminución inicial y después se mantiene a la menor concentración (65-70 mg/dl).] Los cambios metabólicos que se producen durante el ayuno aseguran que todos los tejidos tengan un suministro adecuado de moléculas de combustible. En la figura 24-19 se resume la respuesta al ayuno de los tejidos más importantes que intervienen en el metabolismo energético (v. más adelante).

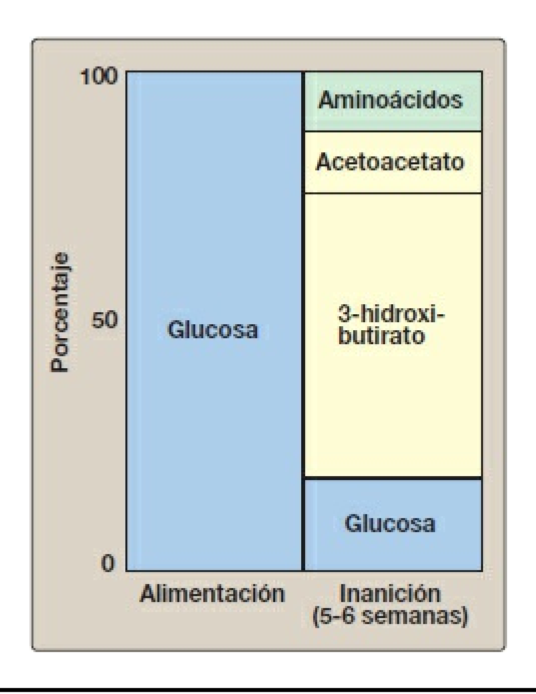


Figura 24-17 Fuentes de combustible utilizadas por el cerebro para satisfacer las necesidades energéticas en los estados de absorción y de inanición.

XII. EL RIÑÓN EN EL AYUNO PROLONGADO

A medida que el ayuno avanza hacia una inanición temprana y todavía más allá, los riñones desempeñan una función importante. El riñón expresa las enzimas de la gluconeogénesis, incluida la *glucosa 6-fosfatasa,* y en las etapas tardías del ayuno alrededor del 50 % de la gluconeogénesis se produce en el riñón. [Nota: una parte de esta glucosa es empleada por el propio riñón]. Este órgano también compensa la acidosis que acompaña al aumento de producción de cuerpos cetónicos (ácidos orgánicos). La glutamina liberada por el metabolismo muscular de los AACR es captada por el riñón y sometida a la acción de la *glutaminasa* y la *glutamato deshidrogenasa* renales (v. pág. 256) para producir α-cetoglutarato, que puede usarse como sustrato para la gluconeogénesis, más amoníaco (NH_3). El NH_3 toma protones procedentes de la disociación de los cuerpos cetónicos y es excretado en la orina como amonio (NH_4^+), reduciendo por tanto la carga ácida del organismo (fig. 24-18). En caso de ayuno prolongado, pues, se produce un cambio en la eliminación del nitrógeno en forma de urea a su eliminación en forma de amoníaco. [Nota: cuando la concentración de cuerpos

cetónicos aumenta, los enterocitos, por lo común consumidores de glutamina, se convierten en consumidores de cuerpos cetónicos. Esto permite que haya más glutamina disponible para el riñón.]

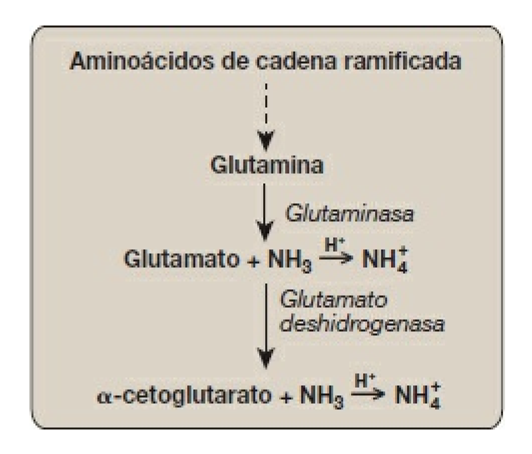


Figura 24-18 Uso de la glutamina procedente del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada en el músculo para generar el amoníaco (NH_3) utilizado para la excreción de protones (H^+) en forma de amonio (NH_4^+) en el riñón.

XIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El flujo de los productos intermedios a través de las vías metabólicas está controlado por cuatro mecanismos: *1)* la disponibilidad de los sustratos; *2)* la activación y la inhibición alostérica de las enzimas; *3)* la modificación covalente de las enzimas, y *4)* la inducción-represión de la síntesis enzimática. En el estado de absorción o posprandial (el período comprendido entre las 2 h y 4 h siguientes a la ingesta de una comida), estos mecanismos reguladores aseguran la captación de los nutrientes disponibles como **glucógeno, triacilglicerol (TAG)** y **proteína** (fig. 24-20). Durante este intervalo se producen aumentos transitorios en los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos y TAG, los últimos principalmente como componentes de los quilomicrones sintetizados por las células de la mucosa intestinal. El **páncreas** responde a los niveles elevados de glucosa con un **aumento de la secreción de insulina** y un **descenso en la secreción de glucagón** por el **páncreas.** El aumento del cociente insulina a glucagón y la rápida disponibilidad de los sustratos circulantes convierten el estado de absorción en un **período anabólico** durante el cual prácticamente todos los tejidos utilizan **glucosa** como combustible. Además, el **hígado** vuelve a llenar sus depósitos de **glucógeno,** reemplaza las **proteínas hepáticas** necesarias y aumenta la síntesis de **TAG.** Estos últimos se empaquetan en las **lipoproteínas de muy baja densidad,** que son exportadas a los tejidos periféricos. El **tejido adiposo** aumenta la síntesis y el almacenamiento de los **TAG,** mientras que el **músculo** aumenta la síntesis de las **proteínas** para reemplazar la proteína degradada desde la comida anterior.

Durante el estado posprandial, el **cerebro** usa exclusivamente glucosa como combustible. En **ausencia de alimentos** caen los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos y TAG y se desencadena una **disminución** de la **secreción de insulina** y un **aumento de la liberación de glucagón** y de **adrenalina.** La disminución del cociente insulina/hormona contrarreguladora y de la disponibilidad de sustratos circulantes hacen del ayuno un **período catabólico.** Esto pone en marcha un **intercambio de sustratos** entre el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el cerebro que está guiado por dos prioridades: *1)* la necesidad de mantener los niveles plasmáticos adecuados de glucosa para mantener el metabolismo energético del cerebro y de otros tejidos que necesitan glucosa, y *2)* la necesidad de movilizar los ácidos grasos (AG) del tejido adiposo y liberar cuerpos cetónicos del hígado para suministrar energía a otros tejidos. Para satisfacer estos objetivos, el **hígado** degrada **glucógeno** e inicia la **gluconeogénesis,** recurriendo a la **mayor oxidación de ácidos grasos** como fuente de energía y reduciendo los equivalentes necesarios para la gluconeogénesis y para proporcionar los bloques de construcción de la acetil-coenzima A para la **cetogénesis.** El **tejido adiposo** degrada los **TAG** almacenados, proporcionando así **AG** y **glicerol** al hígado. El **músculo** también puede usar los **AG** como combustible, así como los **cuerpos cetónicos** suministrados por el hígado. La **proteína** del músculo se **degrada** para suministrar los **aminoácidos** que usará el hígado en la gluconeogénesis pero disminuye a medida que los cuerpos cetónicos aumentan. El **cerebro** puede usar tanto la **glucosa** como los **cuerpos cetónicos** como combustibles. A partir de las etapas tardías del ayuno, hasta la inanición, los **riñones** desempeñan una función importante porque **sintetizan glucosa** y **excretan los protones** procedentes de la disociación de los cuerpos cetónicos en forma de amonio **(NH_4^+).**

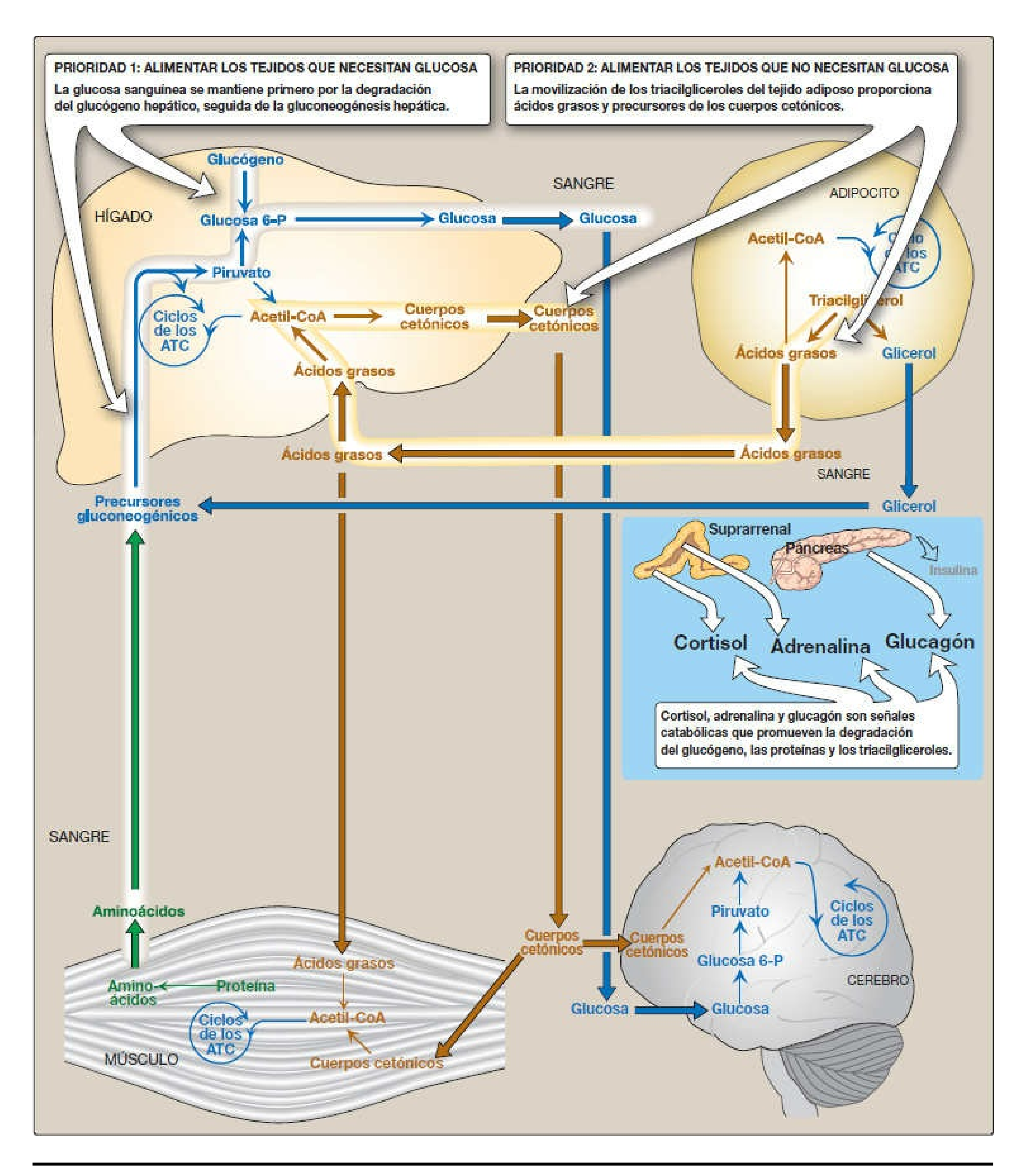


Figura 24-19 Relaciones entre los tejidos durante la inanición, y señales hormonales que las favorecen. ATC, ácido tricarboxílico; CoA, coenzima A; P, fosfato.

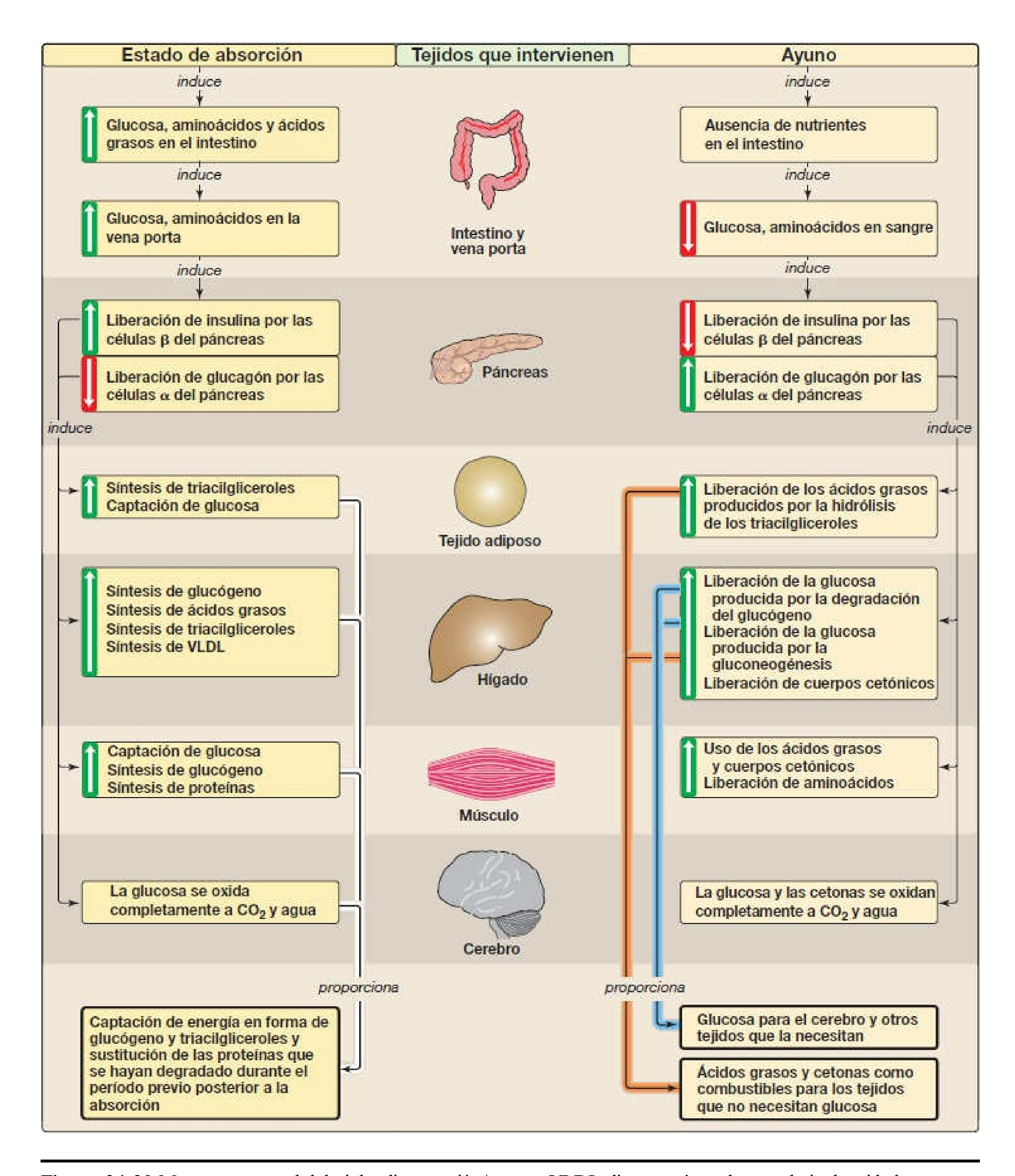


Figura 24-20 Mapa conceptual del ciclo alimentación/ayuno. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

24.1 ¿Qué compuesto de los siguientes está elevado en el plasma durante el período de absorción (en comparación con el estado posterior a la absorción)?

A. Acetoacetato.
B. Quilomicrones.
C. Ácidos grasos libres.
D. Glucagón.

Respuesta correcta = B. Los quilomicrones ricos en triacilglicerol se sintetizan en el intestino (y son liberados desde éste) tras la ingestión de una comida. El acetoacetato, los ácidos grasos libres y el glucagón se hallan elevados en ayunas, no en estado de absorción.

24.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones concernientes al hígado en el estado de absorción es correcta?

A. La fructosa 2,6-bisfosfato es elevada.
B. La insulina estimula la absorción de glucosa.
C. La mayoría de las enzimas que están reguladas por modificación covalente están en estado fosforilado.
D. Aumenta la oxidación de la acetil-coenzima A.
E. Está reprimida la síntesis de glucocinasa.

Respuesta correcta = A. El aumento de los niveles de insulina y la reducción de los niveles de glucagón característicos del estado posprandial promueven la síntesis de fructosa 2,6-bisfosfato, que activa alostéricamente la fosfofructocinasa-1 de la glucólisis. La mayoría de las enzimas modificadas covalentemente están en estado desfosforilado y son activas. La acetil-coenzima A no se oxida en el estado de absorción porque está siendo utilizada en la síntesis de ácidos grasos. La absorción de glucosa (por el transportador 2 de glucosa) en el hígado es insulinoindependiente. La síntesis de glucocinasa es inducida por insulina en el estado de absorción.

24.3 ¿Cuál de las siguientes enzimas está fosforilada y es activa en un sujeto que ha estado en ayunas durante 12 h?

A. Arginasa.
B. Carnitina palmitoiltransferasa-I.
C. Ácido graso sintasa.
D. Glucógeno sintasa.
E. Lipasa sensible a hormonas.
F. Fosfofructocinasa-1.

G. Piruvato deshidrogenasa.

Respuesta correcta = E. La lipasa sensible a hormonas de los adipocitos es fosforilada y activada por la proteína cinasa A en respuesta a la adrenalina. Las opciones A, B, C y F no están reguladas covalentemente. Las opciones D y G están reguladas covalentemente pero son inactivas aunque fosforiladas.

24.4 En el caso de un hombre de 70 kg, ¿en cuál de los períodos citados debajo empiezan los cuerpos cetónicos a cubrir la mayor parte de necesidades calóricas del cerebro?

A. Período de absorción.

B. Ayuno de toda la noche.

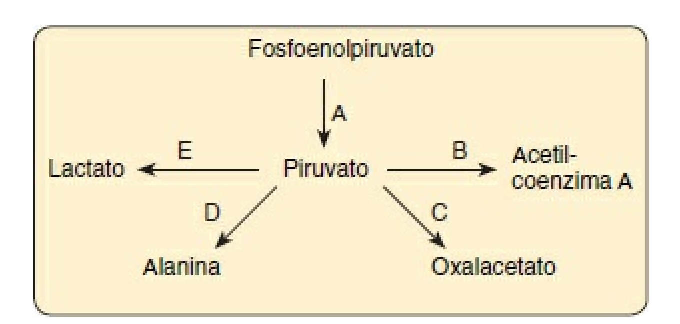
C. Ayuno de tres días.

D. Ayuno de cuatro semanas.

E. Ayuno de cinco meses.

Respuesta correcta = D. Los cuerpos cetónicos, sintetizados a partir del producto acetil-coenzima A de la oxidación de los ácidos grasos, aumentan en la circulación sanguínea en ayunas pero deben alcanzar una concentración crítica para atravesar la barrera hematoencefálica. Habitualmente esto ocurre entre la segunda y la tercera semanas de ayuno. Las reservas de grasa de un hombre de 70 kg no serían suficientes para cubrir sus necesidades energéticas durante 5 meses.

24.5 El diagrama que hay debajo muestra los aportes a piruvato y los productos del piruvato, una molécula fundamental en el metabolismo energético.



Respuesta correcta = C. La piruvato carboxilasa, una enzima mitocondrial de la gluconeogénesis, requiere biotina (y trifosfato de adenosina) y es activada alostéricamente por la acetil-coenzima A procedente de la oxidación de los ácidos grasos. Ninguna de las demás opciones satisface estos criterios.

¿Qué letra del diagrama representa una reacción que requiere biotina y es activada por la acetil-coenzima A?

Diabetes mellitus

25

I. VISIÓN GENERAL

La diabetes mellitus (diabetes) no es una enfermedad, sino más bien un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una elevada glucemia en ayunas causada por una carencia relativa o absoluta de insulina. Casi 26 millones de personas en Estados Unidos (aproximadamente el 8 % de la población) padece diabetes. De éstos, aproximadamente 7 millones aún no han sido diagnosticados. La diabetes es la causa principal de ceguera y de amputaciones en adultos, y es también una causa importante de insuficiencia renal, lesiones neurales, ataques cardíacos e ictus. La mayoría de los casos de diabetes mellitus pueden separarse en dos grupos (fig. 25-1), el tipo 1 (DM1) (antes llamada diabetes mellitus insulinodependiente) y el tipo 2 (DM2) (antes llamada diabetes mellitus insulinoindependiente). La incidencia y la prevalencia de la DM2 está aumentando debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de la obesidad y de las formas de vida sedentarias (v. pág. 349). El aumento del número de niños con DM2 es particularmente inquietante.

	Diabetes de tipo 1	Diabetes de tipo 2
EDAD DE INICIO	Normalmente durante la infancia o la pubertad; los síntomas se desarrollan rápidamente	Frecuentemente después de los 35 años de edad; los síntomas se desarrollan de manera gradual
ESTADO NUTRICIONAL EN EL MOMENTO DEL INICIO DE LA ENFERMEDAD	Frecuentemente desnutrido	Suele haber obesidad
PREVALENCIA	<10% de los diabéticos diagnosticados	>90% de los diabéticos diagnosticados
PREDISPOSICIÓN GENÉTICA	Moderada	Muy fuerte
DEFECTO O CARENCIA	Células β destruidas, no hay producción de insulina	Resistencia a la insulina combinada con incapacidad de las células β para producir cantidades adecuadas de insulina
FRECUENCIA DE CETOSIS	Común	Poco frecuente
INSULINA PLASMÁTICA	De baja a ausente	Alta en las primeras etapas de la enfermedad; baja o ausente en la enfermedad de larga duración
COMPLICACIONES AGUDAS	Cetoacidosis	Estado hiperosmolar hiperglucémico
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES	No responde	Responde
TRATAMIENTO	Siempre es necesaria la insulina	Dieta, ejercicio físico, hipoglucemiantes orales; puede ser necesario o no administrar insulina. La reducción de los factores de riesgo (adelgazar, dejar de fumar, controlar la presión arterial, tratamiento de dislipidemia) es esencial para el tratamiento

Figura 25-1 Comparación de las diabetes de tipo 1 y de tipo 2. [Nota: el nombre de la enfermedad corresponde a la presentación clínica de cantidades copiosas de orina con glucosa y procede del vocablo griego para sifón (diabetes) y del vocablo latino para miel, dulce (mellitus).]

II. DIABETES DE TIPO 1

Las personas con DM1 constituyen menos del 10 % de los 20 millones de personas con diabetes conocida en Estados Unidos. La enfermedad se caracteriza por una carencia absoluta de insulina causada por un ataque autoinmunitario contra las células β del páncreas. En la DM1, los islotes de Langerhans se infiltran con linfocitos T activados, lo que provoca una afección denominada insulitis. A lo largo de los años, este ataque induce el agotamiento gradual de la población de células β (fig. 25-2). Sin embargo, los síntomas aparecen de forma brusca cuando se han destruido entre el 80 % y el 90 % de las células β. En este momento, el páncreas no puede responder adecuadamente a la ingestión de la glucosa y se necesita tratamiento con insulina para restaurar el control metabólico y evitar la cetoacidosis potencialmente mortal. La destrucción de las células β requiere un estímulo del ambiente (como una infección vírica) y un determinante genético que permita el reconocimiento de las células β como «no propias». [Nota: entre gemelos monocigóticos (idénticos), si un hermano desarrolla DM1, el otro hermano tiene tan sólo una posibilidad del 30 %-50 % de desarrollar la enfermedad. Esto contrasta con la DM2 (v. pág. 341), en la que la influencia genética es más fuerte y la enfermedad aparece prácticamente en todos los gemelos monocigóticos.]

A. Diagnóstico de la diabetes de tipo 1

El inicio de la DM1 suele producirse durante la niñez o la pubertad y los síntomas se desarrollan rápidamente. Los pacientes con DM1 pueden reconocerse en general por la aparición brusca de poliuria (micción frecuente), polidipsia (sed excesiva) y polifagia (hambre excesiva), desencadenadas a menudo por el estrés fisiológico como una enfermedad. Estos síntomas suelen venir acompañados de fatiga y pérdida de peso. El diagnóstico se confirma con una concentración de hemoglobina glucosilada (v. pág. 340) ≥ 6,5 mg/dl (normal si es inferior a 5,7) o con una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (normal = 70-99). [Nota: una glucemia de 100-125 mg/dl se clasifica como deteriorada. Los sujetos con alteración de la glucemia en ayunas se consideran «prediabéticos» y corren el riesgo de sufrir DM2.] El ayuno se define como ausencia de ingestión calórica durante al menos 8 h. El diagnóstico también puede establecerse a partir de una glucemia no en ayunas (aleatoria) de más de 200 mg/dl en un sujeto con síntomas de hiperglucemia. [Nota: la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, en la que se determina la glucemia al cabo de 2 h de haber ingerido una solución con 75 g de glucosa, también se utiliza pero es menos apropiada. Habitualmente se usa para identificar a una mujer embarazada con diabetes gestacional (v. pág. 342).]

> Cuando la glucemia es superior a 180 mg/dl, la capacidad de los riñones para filtrar glucosa está alterada. Ello provoca que se elimine glucosa en la orina. La pérdida de glucosa se acompaña de la pérdida de agua, lo cual provoca poliuria (con deshidratación) y polidipsia.

B. Cambios metabólicos en la diabetes de tipo 1

Las anomalias metabólicas de la DM1 son consecuencia de una carencia de insulina que afecta profundamente al metabolismo en tres tejidos: el hígado, el músculo y el tejido adiposo (fig. 25-3).

1. **Hiperglucemia y cetoacidosis:** los niveles elevados de glucosa y cuerpos cetónicos en sangre son las marcas distintivas de la DM1 no tratada (v. fig. 25-3). La hiperglucemia está causada por un aumento de la producción hepática de glucosa a través de la gluconeogénesis, combinado con una disminución de su utilización periférica (músculo y tejido adiposo tienen el transportador de glucosa GLUT-4 sensible a insulina; v. pág. 97). La cetosis es consecuencia de una mayor movilización de los ácidos grasos (AG) del tejido adiposo, combinada con una aceleración de la β-oxidación hepática de los AG y de la síntesis del 3-hidroxibutirato y el acetoacetato. [Nota: la acetil-coenzima A de la β-oxidación es el sustrato para la cetogénesis y el activador alostérico de la *piruvato carboxilasa,* una enzima gluconeogénica.] Aparece cetoacidosis diabética (CAD), un tipo de acidosis metabólica, en el 25 %-40 % de los pacientes recién diagnosticados de DM1 y puede recurrir si el paciente enferma (más comúnmente con una infección) o no cumple el tratamiento. El tratamiento de la CAD consiste en la reposición hidroelectrolítica seguida de la administración de insulina de acción breve para corregir gradualmente la hiperglucemia sin causar una hipoglucemia.

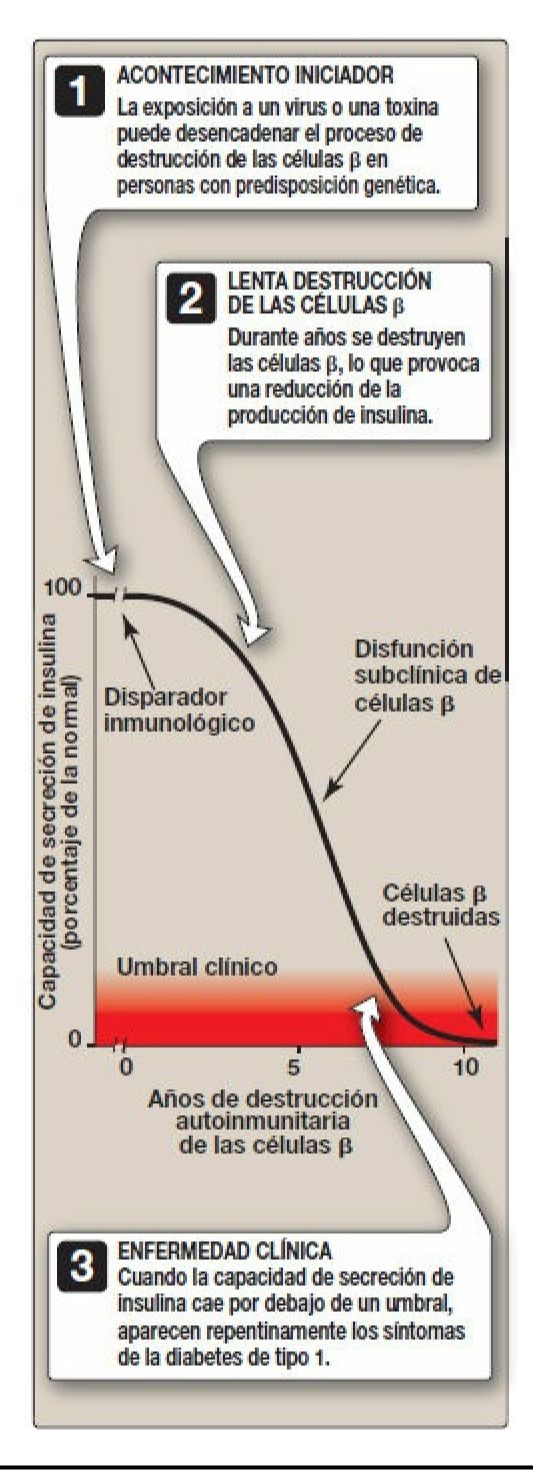


Figura 25-2 Capacidad de secreción de insulina durante el inicio de la diabetes de tipo 1. [Nota: la tasa de destrucción autoinmunitaria de las células β puede ser más rápida o más lenta que la mostrada.]

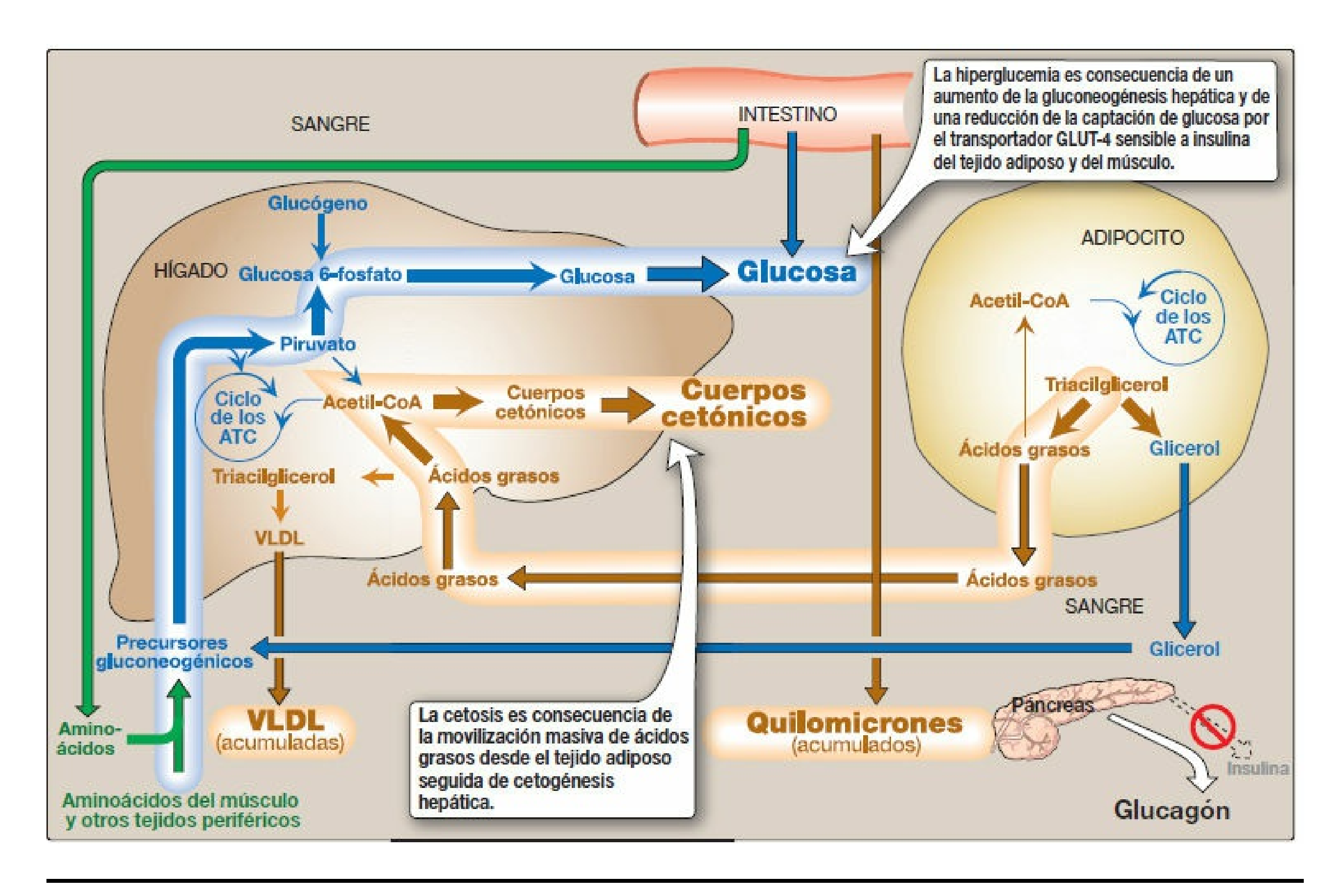


Figura 25-3 Relaciones entre los tejidos en la diabetes de tipo 1. ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; GLUT, transportador de glucosa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

2. **Hipertriacilglicerolemia:** no todos los AG que llegan al hígado pueden aprovecharse mediante oxidación o a través de la síntesis de cuerpos cetónicos. Este exceso de AG se convierte en triacilglicerol (TAG), que se empaqueta y se segrega en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; v. pág. 231). Los quilomicrones son sintetizados tras una comida a partir de los lípidos alimentarios por las células de la mucosa intestinal (v. pág. 178). Como la degradación de las lipoproteínas catalizada por la *lipoproteína lipasa* en los lechos capilares del tejido adiposo (v. pág. 228) es baja en las personas con diabetes, los niveles plasmáticos de quilomicrones y VLDL son elevados, lo que provoca una hipertriacilglicerolemia (v. fig. 25-3).

C. Tratamiento de la diabetes de tipo 1

Los individuos con DM1 deben depender de la insulina exógena administrada por vía subcutánea bien mediante inyección periódica o mediante infusión continua con ayuda de bomba para controlar la hiperglucemia y la cetoacidosis. Actualmente se usan dos regímenes terapéuticos: el tratamiento convencional y el tratamiento intensivo con la insulina.

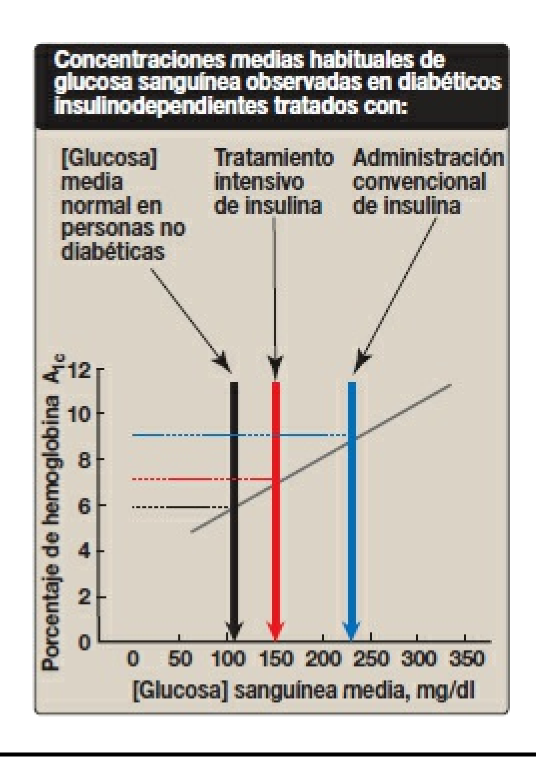


Figura 25-4 Correlación entre la glucosa sanguínea media y la hemoglobina A_{1c} en pacientes con diabetes de tipo 1.

1. **Tratamiento convencional frente a tratamiento intensivo:** el primero consiste en una o dos inyecciones diarias de insulina humana recombinante. Los niveles de glucemia medios obtenidos se encuentran normalmente en el intervalo de 225-275 mg/dl, con un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (v. pág. 34) del 8 %-9 % de la hemoglobina total (flecha azul en fig. 25-4). [Nota: la tasa de formación de la HbA_{1c} es proporcional a la concentración media de la glucosa sérica durante los 3 meses previos. Por tanto, la HbA_{1c} proporciona una medida de la eficacia del tratamiento para normalizar la glucemia en el paciente diabético durante ese tiempo.] En contraste con el tratamiento convencional, el tratamiento intensivo busca normalizar más estrechamente la glucemia a través de un control más frecuente y de inyecciones posteriores de insulina, habitualmente tres o más veces al día. Pueden alcanzarse niveles medios de glucemia de 150 mg/dl con una HbA_{1c} de aproximadamente el 7 % de la hemoglobina total (v. flecha roja en fig. 25-4). [Nota: la glucemia media normal es de aproximadamente 100 mg/dl y la HbA_{1c} es del 6 % o inferior (v. flecha negra en fig. 25-4).] Por consiguiente, no se consigue la normalización de los valores de glucosa (euglucemia) ni siquiera en los pacientes con tratamiento intensivo. No obstante, estos últimos demostraron una reducción del 50 % o más en las complicaciones microvasculares a largo plazo de la diabetes (es decir, retinopatía, nefropatía y neuropatía) en comparación con los pacientes que recibían la atención convencional. Esto confirma que las complicaciones de la diabetes están relacionadas con una elevación de la glucosa plasmática.

2. **Hipoglucemia en la diabetes de tipo 1:** una de las metas terapéuticas en los casos de diabetes es la disminución de los niveles de glucemia en un esfuerzo por reducir al mínimo el desarrollo de las complicaciones a largo plazo de la enfermedad (v. pág. 344 para más información sobre las complicaciones crónicas de la diabetes). Sin embargo, resulta difícil alcanzar la dosis adecuada. La hipoglucemia causada por un exceso de insulina, que se presenta en más del 90 % de los pacientes, es la complicación más común de la terapia con la insulina. La frecuencia de episodios de hipoglucemia, coma y convulsiones es particularmente elevada con los regímenes de tratamiento intensivo diseñados para alcanzar un control estricto de la glucosa (fig. 25-5). Debe recordarse que, en las personas sanas, la hipoglucemia desencadena una secreción compensadora de las hormonas contrarreguladoras, más especialmente el glucagón y la adrenalina, que promueven la producción hepática de glucosa. Sin embargo, los pacientes con DM1 también presentan un déficit de la secreción del glucagón. Este defecto se produce en las primeras etapas de la enfermedad y se presenta de manera casi general 4 años después del diagnóstico. Por tanto, estos pacientes dependen de la secreción de adrenalina para evitar una hipoglucemia intensa. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, los pacientes con DM1 muestran neuropatía autónoma diabética y un deterioro de la capacidad para secretar adrenalina en respuesta a la hipoglucemia. La combinación de una deficiencia de la secreción de glucagón y de adrenalina crea una afección sin síntomas denominada algunas veces «inconsciencia de hipoglucemia». Por tanto, los pacientes con DM1 de muchos años son particularmente vulnerables a la hipoglucemia. El ejercicio vigoroso también puede causar hipoglucemia. El ejercicio promueve la captación de glucosa en el músculo y disminuye la necesidad de insulina exógena. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes comprobar los niveles de glucemia antes o después de practicar ejercicio intenso para prevenir o combatir la hipoglucemia.

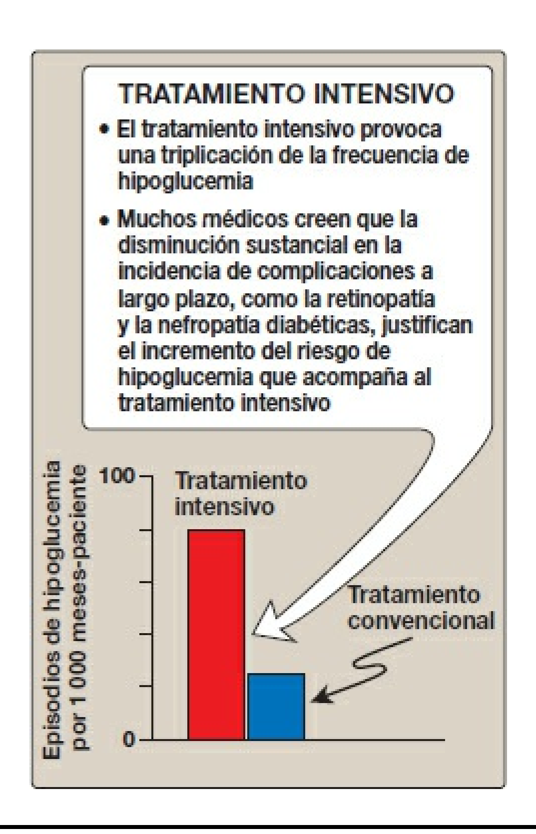


Figura 25-5 Efecto del control estricto de la glucosa en episodios de hipoglucemia en una población de pacientes en tratamiento intensivo o tratamiento convencional.

3. **Contraindicaciones para un control estricto:** no se incluye a los niños en un programa de control estricto de la glucemia antes de los 8 años de edad por el riesgo de que los episodios de hipoglucemia puedan afectar negativamente al desarrollo del cerebro. Las personas mayores no siguen normalmente un control estricto, porque la hipoglucemia puede causar ictus y ataques cardíacos en esta población. Además, la meta principal del control estricto es la prevención de las complicaciones muchos años más tarde. El control estrecho es más valioso para la gente sana cuya expectativa de vida pueda ser de al menos 10 años. [Nota: en el caso de la mayor parte de mujeres adultas no embarazadas y con diabetes, las estrategias y objetivos terapéuticos individuales se basan en la duración de la diabetes, en la edad/esperanza de vida y en enfermedades concomitantes conocidas.]

III. DIABETES DE TIPO 2

La DM2 es la forma más común de la enfermedad; afecta a más del 90 % de la población diabética de Estados Unidos. [Nota: amerindios, nativos de Alaska, hispanos y latinoamericanos, afroamericanos y estadounidenses de origen asiático tienen la prevalencia más alta.] Normalmente la DM2 se desarrolla de manera gradual sin síntomas obvios. La enfermedad suele detectarse por medio de las pruebas sistemáticas. Sin embargo, muchos individuos con DM2 tienen síntomas de poliuria y polidipsia de varias semanas de duración. La polifagia puede estar presente, pero es menos común.

Los pacientes con DM2 tienen una combinación de resistencia a la insulina y células β disfuncionales (fig. 25-6), pero no necesitan insulina para mantener la vida, aunque con el tiempo será necesaria para controlar la hiperglucemia y mantener la HbA_{1c} por debajo del 7 % en el 90 % de los pacientes. Las alteraciones metabólicas observadas en la DM2 son más leves que las descritas para el tipo 1, en parte porque la secreción de insulina en la DM2 (aunque no es adecuada) frena la cetogénesis y debilita el desarrollo de la CAD. (Cabe recordar que la insulina suprime la liberación de glucagón.) El diagnóstico se basa en la presencia de hiperglucemia. La patogénesis no implica virus ni anticuerpos autoinmunitarios y no se comprende en su totalidad. [Nota: una complicación aguda de la DM2 en ancianos es un estado hiperosmolar hiperglucémico caracterizado por hiperglucemia grave, deshidratación y estado mental alterado.]

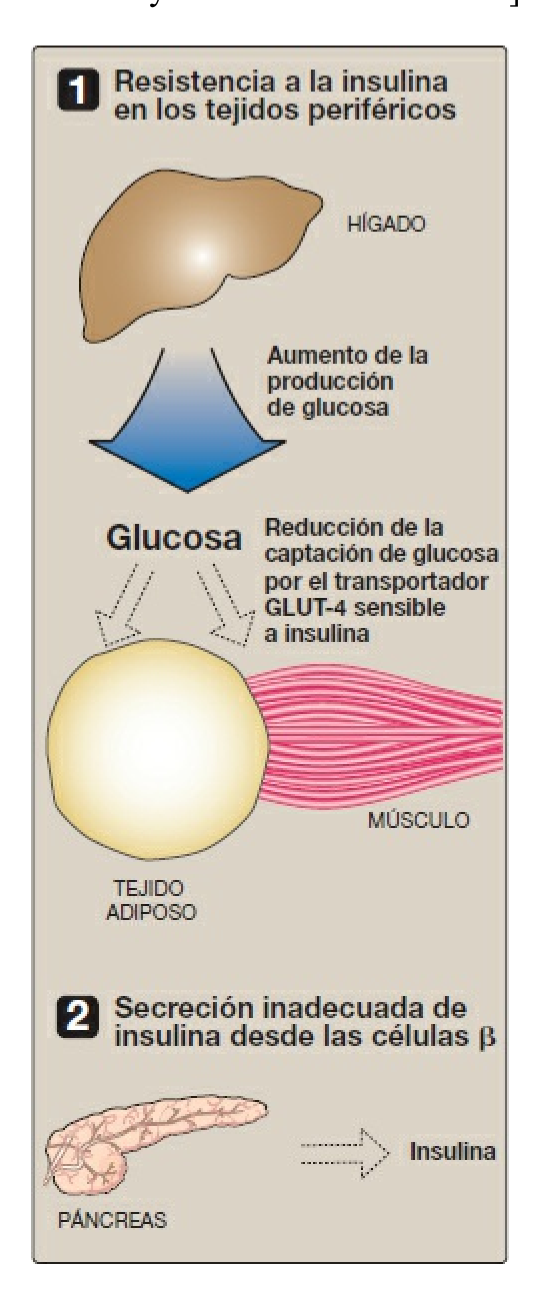


Figura 25-6 Principales factores que contribuyen a la hiperglucemia que se observa en la diabetes de tipo 2. GLUT, transportador de glucosa.

> La DM2 se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina y un deterioro relativo de la secreción de insulina; y, a la larga, insuficiencia de las células β. La necesidad final de un tratamiento insulínico ha eliminado la denominación de la DM2 como diabetes «no insulinodependiente».

A. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es la disminución de la capacidad de los tejidos efectores, como el hígado, el tejido adiposo y el músculo, de responder adecuadamente a las concentraciones circulantes normales (o elevadas) de insulina. Por ejemplo, la resistencia a la insulina se caracteriza por un aumento en la producción hepática de glucosa, una menor captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, y la mayor lipólisis adiposa con la producción de ácidos grasos libres (AGL; fig. 25-7).

1. **Resistencia a la insulina y obesidad:** aunque la obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina y DM2, la mayoría de las personas con obesidad y resistencia a la insulina no desarrolla diabetes. En ausencia de un defecto de la función de las células β, las personas obesas no diabéticas pueden compensar la resistencia a la insulina con niveles elevados de la hormona. Por ejemplo, en la figura 25-8 A se muestra que la secreción de insulina es dos a tres veces más elevada en las personas obesas que en los individuos delgados. Esta concentración más elevada de insulina compensa el menor efecto de la hormona (como consecuencia de la resistencia a la insulina) y produce niveles de glucemia similares a los observados en los individuos delgados (fig. 25-8 B).

2. **Resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2:** la resistencia a la insulina sola no inducirá una DM2. Antes bien, la DM2 se desarrolla en personas con resistencia a la insulina que también muestran un deterioro de la función de las células β. La resistencia a la insulina y el riesgo subsiguiente de desarrollar una DM2 se observa habitualmente en las personas obesas, físicamente inactivas o mayores, y en el 3 % a 5 % de las mujeres embarazadas, que desarrollan una diabetes gestacional. Estos pacientes no son capaces de compensar suficientemente la resistencia a la insulina con un aumento de la liberación de esta hormona. En la figura 25-9 se muestra la evolución temporal del desarrollo de la hiperglucemia y la pérdida de función de las células β.

3. **Causas de la resistencia a la insulina:** la resistencia a la insulina aumenta a medida que aumenta el peso y disminuye al adelgazar, y el exceso de tejido adiposo es clave en el desarrollo de la resistencia a insulina (v. fig. 25-7). El tejido adiposo no es un mero órgano de almacenamiento de energía, sino también un órgano secretor. Con la obesidad, se observan cambios en las secreciones adiposas que

causan la resistencia insulínica. Éstas son secreción de citocinas proinflamatorias tales como la interleucina 6 (la inflamación está asociada a resistencia insulínica); mayor síntesis de leptina, una proteína con efectos proinflamatorios (v. pág. 353 para otros efectos de la leptina), y menor secreción de adiponectina, una proteína adipocitaria con efectos antiinflamatorios. Un efecto de la resistencia insulínica es la mayor lipólisis y producción de AGL. La disponibilidad de AGL disminuye el uso de glucosa, lo que contribuye a la hiperglucemia, y aumenta los depósitos de TAG en el hígado (esteatosis hepática). Los AGL también tienen un efecto proinflamatorio. A largo plazo, los AGL suprimen la liberación de insulina inducida por glucosa. [Nota: la adiponectina aumenta la β-oxidación de los AG (v. pág. 353). Por consiguiente, una disminución de esta proteína adipocitaria contribuye a la disponibilidad de AGL.]

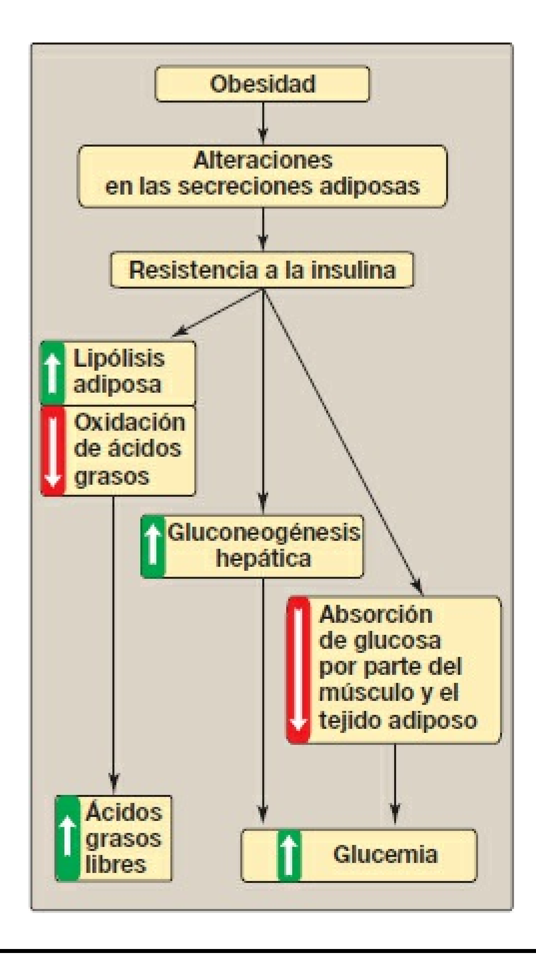


Figura 25-7 Obesidad, resistencia a la insulina e hiperglucemia. [Nota: la inflamación también está asociada a resistencia a la insulina.]

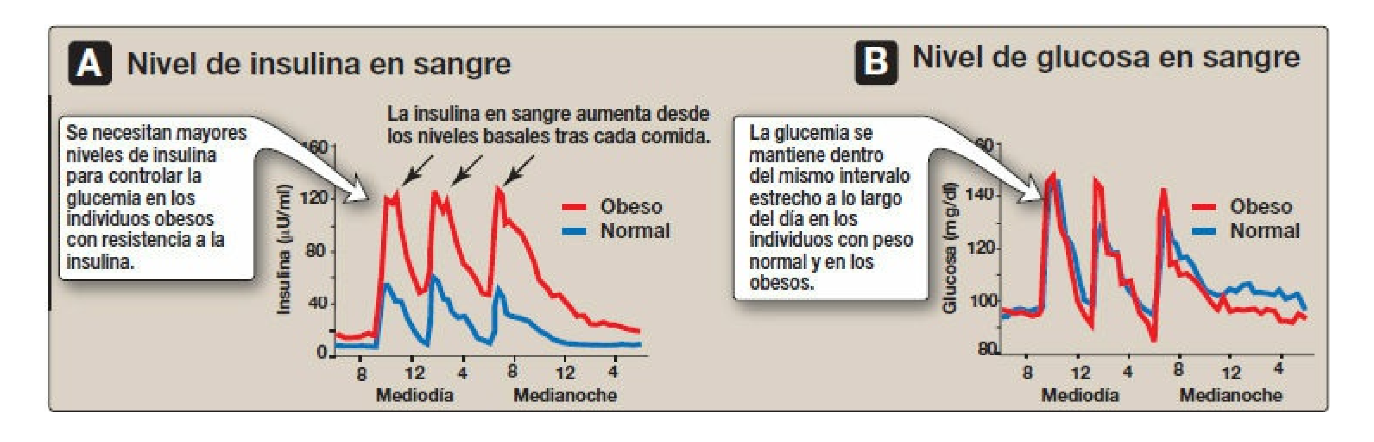


Figura 25-8 Niveles sanguíneos de insulina y de glucosa en personas con peso normal y en obesos.

Figura 25-9 Progresión de los niveles sanguíneos de glucosa y de insulina en pacientes con diabetes de tipo 2.

B. Células β disfuncionales

En la DM2, el páncreas conserva inicialmente la capacidad de las células β, lo que provoca niveles de insulina desde superiores hasta inferiores a los valores normales. Sin embargo, con el tiempo, las células β se vuelven cada vez más disfuncionales y no pueden segregar suficiente insulina para corregir la hiperglucemia predominante. Por ejemplo, los niveles de insulina son altos en los pacientes con DM2 típicos y obesos, pero no tan elevados como en las personas también obesas que no son diabéticas. Por

consiguiente, la progresión natural de la enfermedad provoca una reducción de la capacidad para controlar la hiperglucemia con una secreción endógena de insulina (fig. 25-10). Los efectos tóxicos de la hiperglucemia prolongada y los niveles elevados de AGL pueden acelerar el deterioro de la función de las células β, y un entorno proinflamatorio.



Figura 25-10 Progresión típica de la diabetes de tipo 2.

C. Cambios metabólicos en la diabetes de tipo 2

Las anomalías metabólicas de la DM2 son consecuencia de la resistencia a la insulina expresada principalmente en el hígado, el músculo y el tejido adiposo (fig. 25-11).

1. **Hiperglucemia:** la hiperglucemia está causada por un aumento de la producción hepática de glucosa, combinada con una disminución de su uso periférico. En general, la cetosis es mínima o no existe en los pacientes con DM2 porque la presencia de insulina (incluso en presencia de resistencia a la insulina) mantiene a raya la cetogénesis hepática.

2. **Dislipidemia:** en el hígado, los AG se convierten en TAG que se empaquetan y se segregan en las VLDL. Los quilomicrones se sintetizan a partir de los lípidos de la dieta en las células de la mucosa intestinal tras una comida (v. pág. 177). En los diabéticos, la degradación de las lipoproteínas catalizada por la *lipoproteína lipasa* del tejido adiposo es baja y los niveles plasmáticos de los quilomicrones y las VLDL están elevados, lo que provoca una hipertriacilglicerolemia (v. fig. 25-10). Los valores bajos de lipoproteínas de alta densidad también se vinculan con DM2, probablemente como resultado de un aumento en la degradación.

D. Tratamiento de la diabetes de tipo 2

En el tratamiento de la DM2, el objetivo es mantener la glucemia dentro de límites normales y evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo. La pérdida de peso, el ejercicio y la terapia nutricional médica (modificaciones de la dieta) suelen corregir la hiperglucemia de la DM2 recién diagnosticada. Las sustancias hipoglucemiantes (p. ej., metformina, que disminuye la producción hepática de gucosa), las sulfonilureas (aumentan la secreción de insulina; v. pág. 310), las tiazolidinedionas (aumentan la sensibilidad de la insulina periférica), los inhibidores de la α-*glucosidasa* (disminuyen

la absorción de los hidratos de carbono de la dieta) o el tratamiento con insulina pueden ser necesarios para conseguir concentraciones plasmáticas satisfactorias de glucosa. [Nota: en sujetos obesos con DM2, la cirugía bariátrica ha conseguido que la enfermedad remita en la mayoría de los pacientes. La remisión puede no ser permanente.]

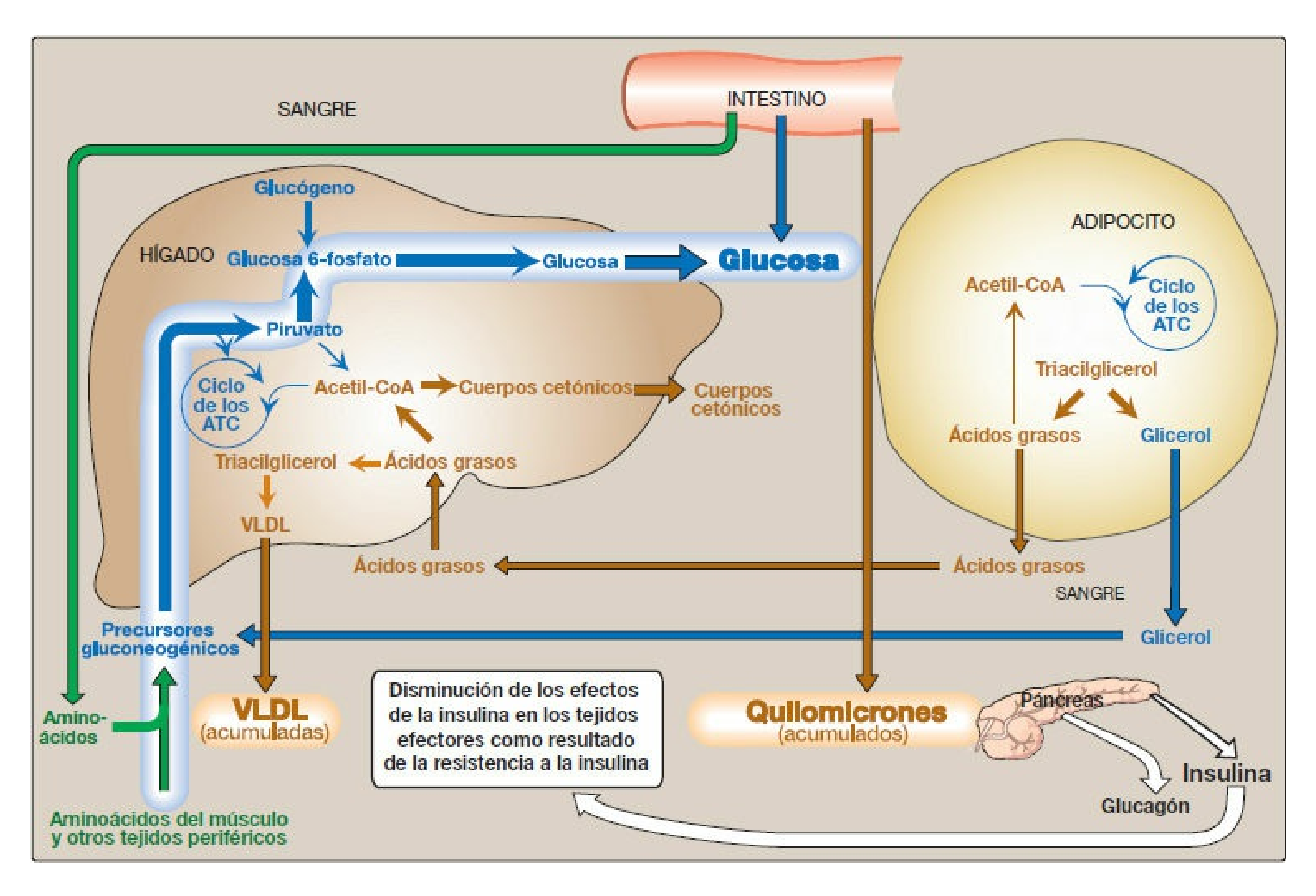


Figura 25-11 Relaciones intertisulares en la diabetes de tipo 2. [Nota: la cetogénesis está limitada siempre que la acción de la insulina sea suficiente.] ATC, ácidos tricarboxílicos; CoA, coenzima A; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

IV. EFECTOS CRÓNICOS Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Como se indicó previamente, las terapias disponibles moderan la hiperglucemia de la diabetes, pero no bastan para normalizar por completo el metabolismo. La elevación de larga duración de la glucemia se relaciona con las complicaciones crónicas de la diabetes, como la aterosclerosis prematura, la enfermedad cardiovascular y el ictus, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. El tratamiento intensivo con insulina (v. pág. 340) retrasa el inicio y ralentiza la progresión de estas complicaciones a largo plazo. Por ejemplo, la incidencia de retinopatía disminuye a medida que mejora el control de la glucemia y disminuyen los niveles de la HbA_{1c} (fig. 25-12). Las ventajas de un control estricto de la glucemia compensan el mayor riesgo de una hipoglucemia intensa en la mayoría de los pacientes. No está claro cómo la hiperglucemia provoca las complicaciones crónicas de la

diabetes. En las células en las que la entrada de glucosa no depende de la insulina, la glucemia elevada induce un aumento de los niveles intracelulares de glucosa y de sus metabolitos. Por ejemplo, el aumento del sorbitol intracelular contribuye a la formación de cataratas (v. pág. 140) en diabéticos. Además, la hiperglucemia promueve la condensación no enzimática de la glucosa con las proteínas celulares en una reacción análoga a la formación de la HbA_{1c} (v. pág. 34). Estas glucoproteínas sufren otras reacciones y se convierten en productos finales de la glicación avanzada que intervienen en algunos de los primeros cambios microvasculares de la diabetes y pueden reducir la cicatrización de las heridas. Los productos finales de la glucosilación se unen a sus receptores y provocan la liberación de moléculas proinflamatorias. Actualmente no existe ningún tratamiento preventivo de la DM1. Puede disminuirse el riesgo de la DM2 con una pauta que combine terapia nutricional médica, pérdida de peso, ejercicio y un control riguroso de la hipertensión y las dislipidemias. En la figura 25-12 se muestra la incidencia de la enfermedad en personas sanas o con sobrepeso con grados variables de ejercicio físico. No se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento intensivo sobre la enfermedad cardiovascular en individuos con DM2 de hace tiempo. En cambio, el control intensivo inicial en individuos con diabetes recién diagnosticada tiene el beneficio a largo plazo de reducir el riesgo de infarto de miocardio, muerte relacionada con la diabetes y mortalidad general. Por tanto, los datos clínicos apoyan el inicio del tratamiento intensivo con el objetivo de reducir los valores de HbA_{1c} a menos del 7 % tan tempranamente como sea posible en el transcurso de la diabetes.

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La **diabetes mellitus** es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una **elevación de los niveles de glucemia en ayunas** causada por una carencia relativa o absoluta de insulina (fig. 25-14). La diabetes es la causa principal de **ceguera** y de **amputaciones** en el **adulto** y una causa importante de **insuficiencia renal, lesión neural, infarto de miocardio** e **ictus.** La enfermedad puede clasificarse en dos grupos, **tipo 1** (DM1) y **tipo 2** (DM2). Los diabéticos de **tipo 1** constituyen aproximadamente el 10 % de los casi 26 millones de diabéticos en Estados Unidos. La enfermedad se caracteriza por una **carencia absoluta de insulina** causada por un **ataque autoinmunitario** contra las **células β del páncreas.** Esta destrucción necesita un **estímulo del ambiente** (como una infección vírica) y un **determinante genético** que permita el reconocimiento como «no propias» de las células β. Las **anomalías metabólicas** de la DM1 son la **hiperglucemia,** la **cetoacidosis** y la **hipertriacilglicerolemia,** que son consecuencia de una carencia de insulina. Los diabéticos de tipo 1 dependen de la **insulina exógena** suministrada por vía subcutánea para controlar la hiperglucemia y la cetoacidosis. La **DM2** tiene un fuerte componente **genético.** Es consecuencia de una combinación de **resistencia a la insulina** y de **células β disfuncionales.** La resistencia a la insulina es la reducción de la capacidad de los tejidos efectores,

como el hígado, el tejido adiposo y el músculo, para responder correctamente a las concentraciones circulantes normales (o elevadas) de insulina. La **obesidad** es la causa más común de resistencia a la insulina. Sin embargo, la mayoría de las personas con obesidad y resistencia a la insulina no se transforman en diabéticos. En ausencia de un defecto en la función de las células β, los **individuos obesos no diabéticos** pueden compensar la resistencia a la insulina con **niveles elevados de ésta.** La resistencia a la insulina sola no inducirá una DM2. Más bien, la DM2 se desarrolla en las personas que tienen resistencia a la insulina además de un deterioro de la función de las células β. Las **alteraciones metabólicas** observadas en la DM2 son **más leves** que las descritas para la forma insulinodependiente de la enfermedad, en parte porque la secreción de insulina en la DM2, aunque no es adecuada, frena la cetogénesis y debilita el desarrollo de la cetoacidosis diabética. Los tratamientos disponibles para la diabetes moderan la hiperglucemia pero no bastan para normalizar por completo el metabolismo. La elevación de larga duración de la glucosa sanguínea se vincula con las **complicaciones crónicas de la diabetes,** entre ellas **la aterosclerosis prematura (macrovascular),** así como la **retinopatía,** la **nefropatía** y la **neuropatía (microvascular).**

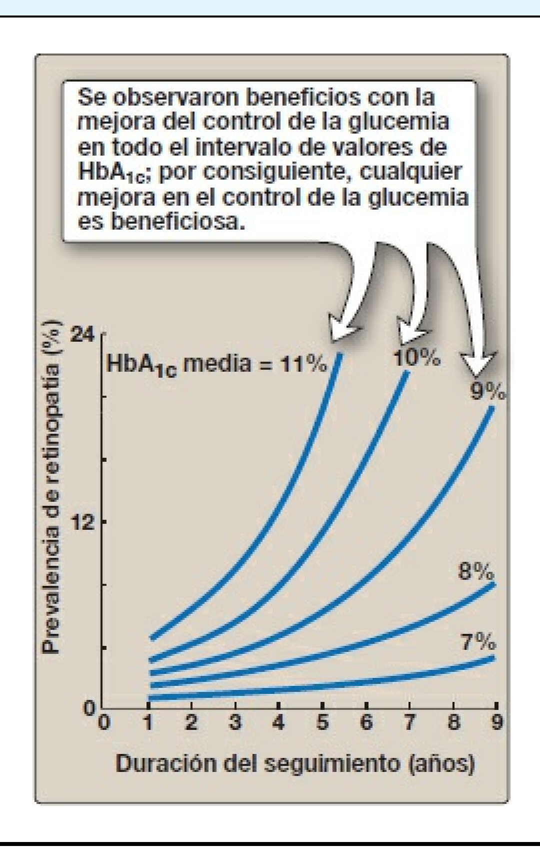


Figura 25-12 Relación entre el control de la glucemia y la retinopatía diabética. Hb, hemoglobina.

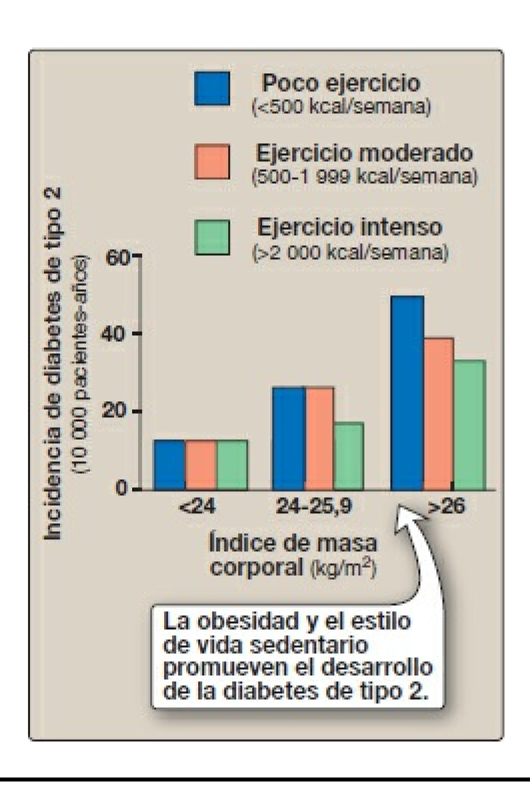


Figura 25-13 Efecto del peso corporal y el ejercicio en el desarrollo de la diabetes de tipo 2.

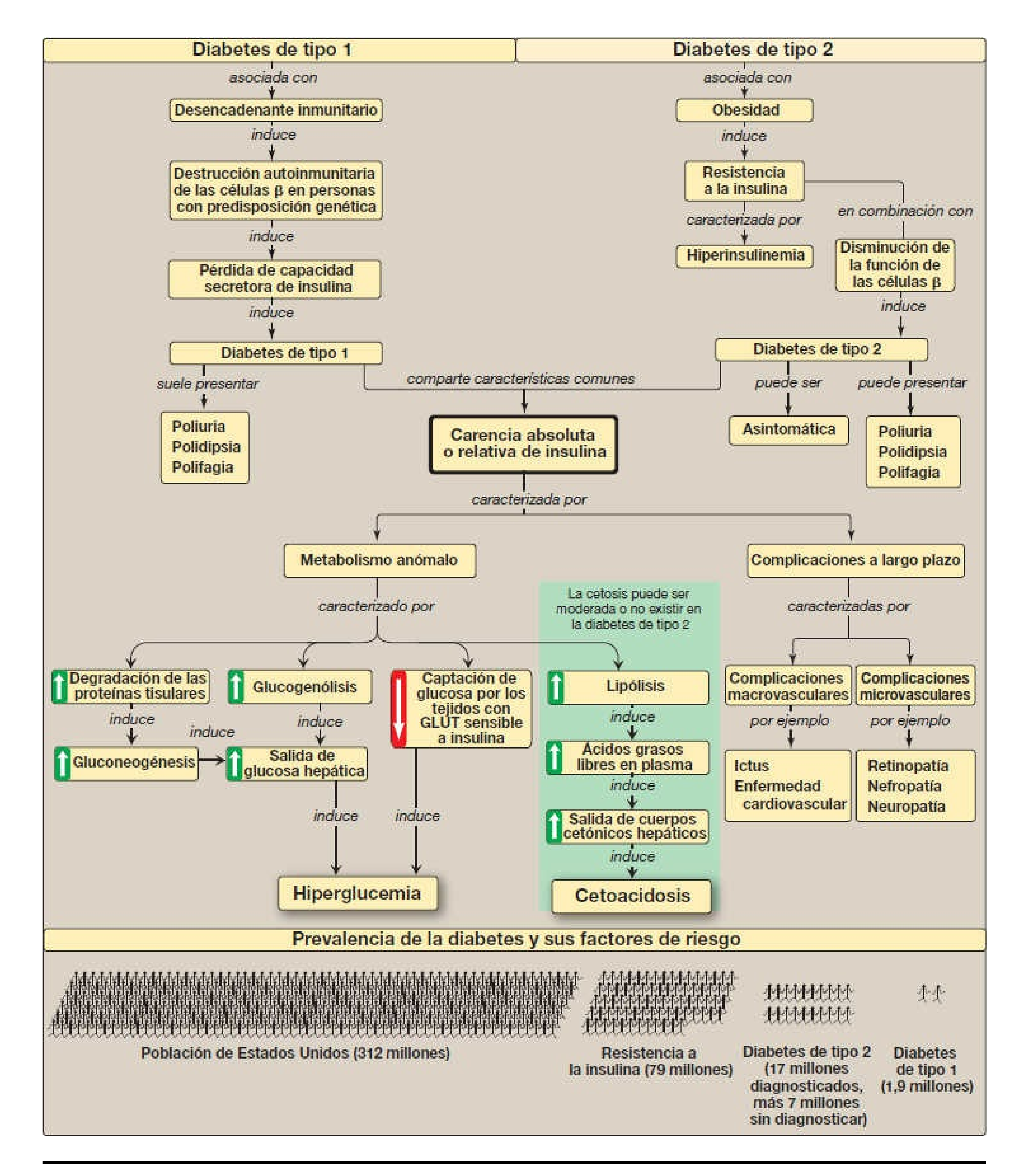
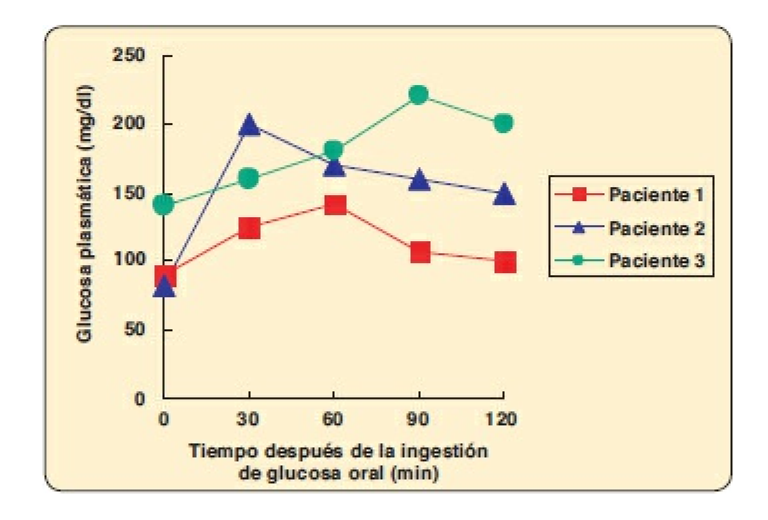


Figura 25-14 Mapa conceptual de la diabetes. GLUT, transportador de glucosa.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

25.1 A 3 pacientes a las que se somete a evaluación para ver si tienen diabetes gestacional se les hace una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Según los datos que aparecen debajo, ¿qué paciente es prediabética?



A. Paciente 1.
B. Paciente 2.
C. Paciente 3.
D. Ninguna.

Respuesta correcta = B. En la paciente 2 la glucemia en ayunas es normal pero tiene alterada la tolerancia a la glucosa tal como refleja la concentración sanguínea de glucosa al cabo de 2 h y, por tanto, se describe como prediabética. En la paciente 1 son normales la glucemia en ayunas y la tolerancia a la glucosa, mientras que la paciente 3 es diabética.

25.2 ¿Cuál de las siguientes reacciones hepáticas se producirá como consecuencia de la carencia relativa o absoluta de insulina en los seres humanos?
A. Menor actividad de la lipasa sensible a hormonas.
B. Reducción de la gluconeogénesis a partir del lactato.
C. Reducción de la glucogenólisis.
D. Aumento de la formación de 3-hidroxibutirato.
E. Aumento de la glucogénesis.

Respuesta correcta = D. La baja concentración de insulina favorece la producción por parte del hígado de cuerpos cetónicos que utilizan la acetil-coenzima A generada por la β-oxidación de los ácidos grasos proporcionados por el tejido adiposo. La baja concentración de insulina también provoca la activación de lipasa sensible a hormonas, menor síntesis de glucógeno y mayor gluconeogénesis y

glucogenólisis.

25.3 ¿Cuál de las siguientes es característica de diabetes no tratada independientemente del tipo?

A. Hiperglucemia.

B. Cetoacidosis.

C. Concentración baja de hemoglobina A_{1c}.

D. Concentración normal de péptido C.

E. Obesidad.

F. Patrón hereditario simple.

Respuesta correcta = A. La glucemia elevada tiene lugar en la diabetes de tipo 1 (DM1) como resultado de una falta de insulina. En la diabetes de tipo 2 (DM2), la hiperglucemia se debe a una alteración en el funcionamiento de las células β y a resistencia a la insulina. La hiperglucemia se debe a una concentración elevada de hemoglobina A_{1c}. La cetoacidosis es poco frecuente en la DM2, mientras que la obesidad es poco frecuente en la DM1. El péptido de conexión es una medida de la síntesis de insulina. Debería ser prácticamente inexistente en la DM1 y mayor en un inicio y a continuación menor en la DM2. Ambas formas de la enfermedad muestran una genética compleja.

25.4 En un sujeto obeso con diabetes de tipo 2 habitualmente:

A. Es beneficioso recibir insulina al cabo de unas 6 h de haber llevado a cabo una comida.

B. La concentración plasmática de glucagón es inferior a la de un sujeto normal.

C. La concentración plasmática de insulina es inferior a la de un sujeto normal al comienzo del proceso mórbido.

D. Se observa mejoría en la tolerancia a la glucosa si el peso corporal es menor.

E. Se observa un inicio repentino de los síntomas.

Respuesta correcta = D. La mayoría de sujetos con diabetes de tipo 2 son obesos y en casi todos se observa alguna mejoría en la glucemia con la pérdida de peso. Los síntomas suelen aparecer de manera gradual. Estos pacientes tienen una concentración elevada de insulina y habitualmente no requieren insulina (sin duda no 6 h después de una comida) hasta que la enfermedad está muy avanzada. La concentración de glucagón es habitualmente normal.

booksmedicos.org

Obesidad

26

I. VISIÓN GENERAL

La obesidad es un trastorno de los sistemas reguladores del peso corporal caracterizada por una acumulación de exceso de grasa corporal. En las sociedades primitivas, en las que la vida diaria requería altos niveles de actividad física y en las que se disponía de alimento sólo intermitentemente, la tendencia genética que favorecía el almacenamiento del exceso de calorías en forma de grasas tenía un valor de supervivencia. Sin embargo, el modo de vida sedentario y la abundancia y variedad de alimentos apetecibles y económicos en las sociedades industrializadas han contribuido sin duda a la epidemia de obesidad actual. A medida que ha aumentado la adiposidad también lo ha hecho el riesgo de presentar enfermedades asociadas, como la diabetes de tipo 2 (DM2), la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, el cáncer y la artritis. En particular es alarmante la explosión del fenómeno de la obesidad en niños y adolescentes, cuya prevalencia se ha triplicado en las dos últimas décadas. [Nota: aproximadamente el 17 % de los que tienen entre 2 y 19 años son obesos.] En Estados Unidos, el riesgo de por vida de adquirir sobrepeso u obesidad es de alrededor del 50 % y 25 %, respectivamente. La obesidad ha aumentado a nivel mundial. De hecho, según algunas estimaciones, en todo el mundo hay más individuos obesos que desnutridos.

II. EVALUACIÓN DE LA OBESIDAD

Puesto que la cantidad de grasa corporal es difícil de valorar directamente, suele determinarse a partir de una medida indirecta, el índice de masa corporal (IMC), que, según se ha demostrado, muestra una correlación con la cantidad de grasa corporal en la mayoría de las personas. [Nota: los deportistas son una excepción notable, ya que tienen grandes cantidades de masa muscular magra.] También se emplea la medición del diámetro de la cintura con una cinta métrica para detectar obesidad, ya que esta medición refleja la cantidad de grasa en la zona abdominal central del cuerpo. La presencia de un exceso de grasa central se vincula con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, independiente del IMC. [Nota: una cintura $\geq$ 100 cm en hombres y $\geq$ 89 cm en mujeres se considera un factor de riesgo.]

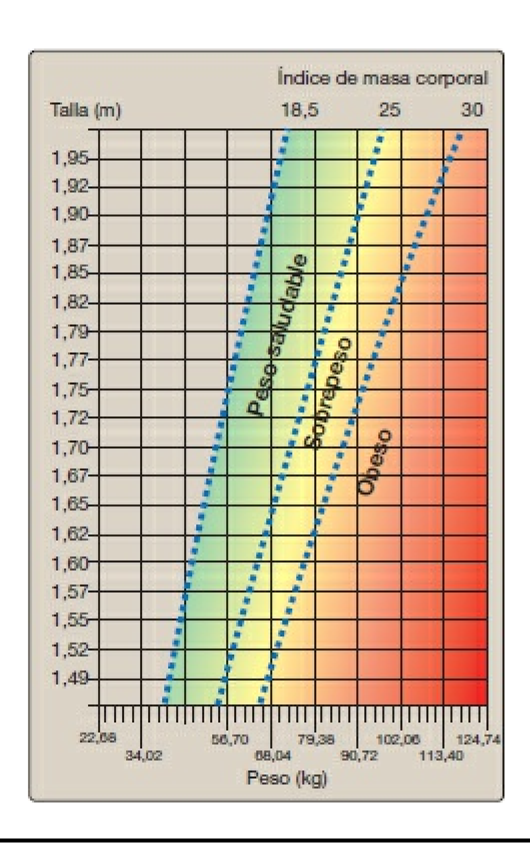


Figura 26-1 Tabla de índice de masa corporal (IMC). Para usar la tabla de IMC hay que escoger la estatura en la columna de la izquierda y desplazarse por la fila hasta encontrar el peso. La intersección entre el peso y la estatura indica el IMC del individuo. [Nota: para calcular el IMC utilizando centímetros y gramos, emplear la fórmula IMC = [peso en kg/(altura en m)^2.]

A. Índice de masa corporal

El IMC (peso en kg)/(estatura en metros)^2 da una medida del peso relativo ajustada para la estatura. Esto permite comparaciones a la vez dentro de las poblaciones y de unas poblaciones con otras. El intervalo saludable para el IMC es de 18,5 a 24,9. Se considera que los individuos con IMC entre 25 y 29,9 tienen sobrepeso, aquellos con IMC de 30 o más se definen como obesos, y los que tienen IMC mayor de 40 presentan obesidad extrema. Toda persona con más de 45 kg de sobrepeso se considera gravemente obesa (mórbida) (figura 26-1). Estos criterios de corte se basan en estudios en que se examina la relación del IMC con la muerte prematura, y son similares en varones y mujeres. Aproximadamente dos terceras partes de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso y más de un tercio de éstos son obesos.

B. Diferencias anatómicas en los lugares de acumulación de la grasa

La distribución anatómica de la grasa corporal tiene una influencia importante sobre los riesgos de salud asociados. Un cociente cintura/cadera de más de 0,8 para mujeres y más de 1,0 para varones se define como obesidad androide, «en forma de manzana» o superior, y se relaciona con mayor depósito de grasa en el tronco (fig. 26-2 A). Por el contrario, un menor cociente cintura/cadera refleja preponderancia de

grasa distribuida en caderas y piernas y se denomina obesidad ginecoide, «en forma de pera» o inferior. Se define como un cociente cintura/cadera menor de 0,8 para las mujeres y menor de 1,0 para los hombres. La forma de pera, más común en mujeres, representa un riesgo mucho menor de enfermedad metabólica, y algunos estudios indican que en realidad puede ser protectora. Así, el médico puede utilizar simples índices de masa corporal para identificar a aquellos sujetos que podrían estar en mayor riesgo de presentar enfermedades metabólicas vinculadas con obesidad.

Alrededor del 80 % al 90 % de la grasa almacenada en el cuerpo humano se encuentra en depósitos subcutáneos, inmediatamente debajo de la piel, en las regiones abdominal (superior) y gluteofemoral (inferior). Además, del 10 % al 20 % de la grasa corporal se almacena en los llamados depósitos viscerales (epiploico y mesentérico), que se localizan dentro de la cavidad abdominal en estrecha relación con el tubo digestivo (fig. 26-2 B). El exceso de grasa en los depósitos subcutáneos viscerales y abdominales aumenta los riesgos de salud asociados con la obesidad.

C. Diferencias bioquímicas en los depósitos regionales de grasa

Los tipos regionales de grasa antes descritos difieren desde el punto de vista bioquímico. Los adipocitos subcutáneos de la parte inferior del cuerpo (gluteofemoral), en particular en mujeres, son más grandes, muy eficientes para almacenar grasa (triacilgliceroles [TAG]), y tienden a movilizar ácidos grasos más lentamente que los de depósitos subcutáneos abdominales. Los adipocitos viscerales son los de mayor actividad metabólica. Tanto los depósitos abdominales subcutáneos como los viscerales de sujetos obesos tienen altas tasas de lipólisis, y contribuyen a una mayor disponibilidad de ácidos grasos libres (AGL). Estas diferencias metabólicas podrían influir en el mayor riesgo observado en individuos con obesidad superior.

1. **Función endocrina:** el tejido adiposo blanco, que antes se creía que era depósito pasivo de TAG, se reconoce ahora como un participante activo en los sistemas reguladores del peso corporal. Por ejemplo, el adipocito es una célula endocrina que secreta varios reguladores proteínicos, tales como las hormonas leptina y adiponectina. La leptina regula el apetito, así como el metabolismo (v. pág. 353). La adiponectina reduce las concentraciones sanguíneas de AGL y se ha relacionado con mejores perfiles de lípidos, aumento de la sensibilidad a insulina que se traduce en un mejor control de la glucemia y reducción de la inflamación en pacientes con diabetes. [Nota: la concentración de adiponectina disminuye con el aumento del peso corporal y la de leptina aumenta.]

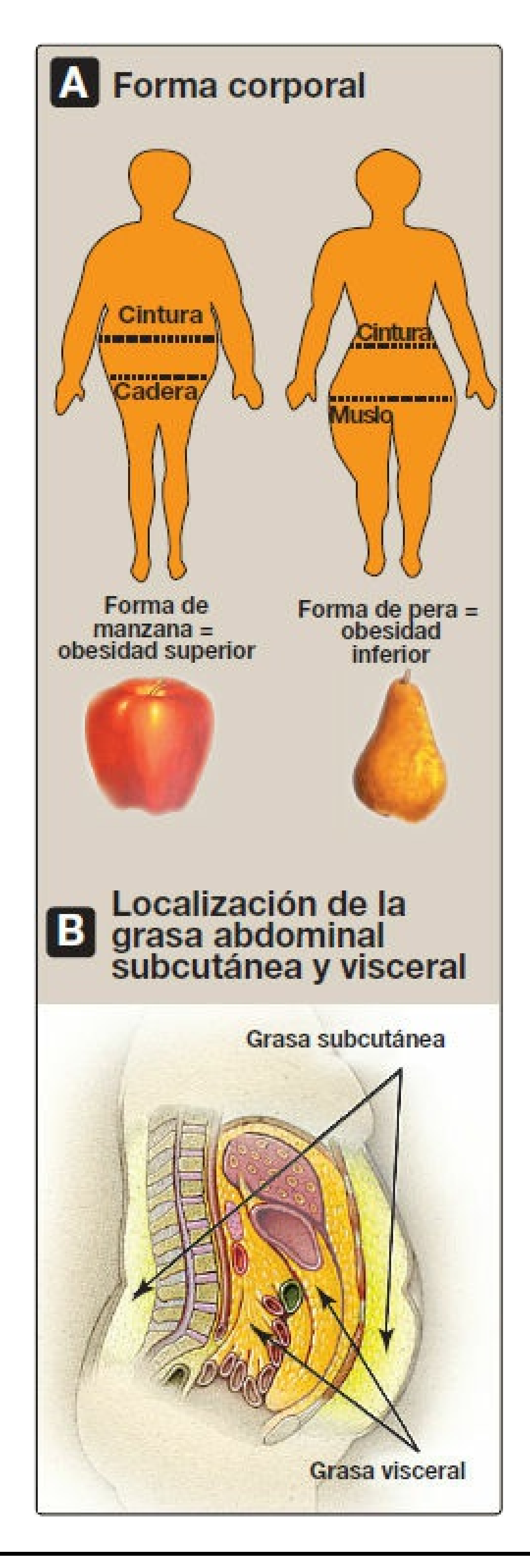


Figura 26-2 A. Los individuos con obesidad superior (izquierda) tienen mayores riesgos para la salud que los individuos con obesidad inferior (derecha). **B.** La grasa visceral se localiza dentro de la cavidad abdominal, concentrada entre los órganos internos. La grasa subcutánea se encuentra bajo la piel.

2. **Importancia de la circulación portal:** con la obesidad, tiene lugar una mayor liberación de AGL y secreción de citocinas proinflamatorias, tales como la

interleucina 6 (IL-6), desde el tejido adiposo. [Nota: las citocinas son proteínas pequeñas que regulan el sistema inmunitario.] Una de las razones de que los depósitos adiposos abdominales y viscerales tengan una influencia tan grande sobre la disfunción metabólica en la obesidad es que los AGL y las citocinas liberadas de estos depósitos entran en la vena porta y, en consecuencia, tienen acceso directo al hígado. En el hígado pueden causar resistencia insulínica (v. pág. 342) y aumento de la síntesis hepática de TAG, que se liberan como componentes de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad y contribuyen a la hipertriacilglicerolemia asociada a la obesidad. En cambio, los AGL de los depósitos subcutáneos corporales menores entran en la circulación general donde pueden oxidarse en el músculo y, por lo tanto, llegan al hígado en menor concentración.

D. Tamaño y número de las células adiposas

Cuando almacenan TAG, los adipocitos pueden expandirse hasta un promedio de dos a tres veces su volumen normal (fig. 26-3). Sin embargo, la capacidad de una célula adiposa de expandirse es reducida. Con nutrición excesiva prolongada, los preadipocitos del tejido adiposo son estimulados para proliferar y diferenciarse en adipocitos maduros, lo que incrementa su número. De este modo, la mayor parte de la obesidad se debe a una combinación de aumento de tamaño de la célula adiposa (hipertrofia) y aumento de su número (hiperplasia). Como otros tejidos, el tejido adiposo experimenta remodelación continua. Contra el dogma original, ahora sabemos que los adipocitos pueden morir. Se calcula que la vida media de un adipocito es de 10 años.

Los individuos obesos pueden tener hasta cinco veces el número normal de adipocitos. Si el exceso de calorías supera la capacidad del tejido adiposo, el exceso de ácidos grasos «se derrama» en otros tejidos, como músculo e hígado. La cantidad de esta llamada «grasa ectópica» guarda fuerte correlación con la resistencia a la insulina. Cuando un individuo obeso adelgaza, el tamaño de los adipocitos disminuye, pero su número no suele verse afectado. Así, la cantidad de grasa corporal se normaliza reduciendo el tamaño de esas células por debajo de lo normal. Los adipocitos pequeños son muy eficientes para acumular grasa, y esto puede impulsar el apetito y la recuperación del peso.

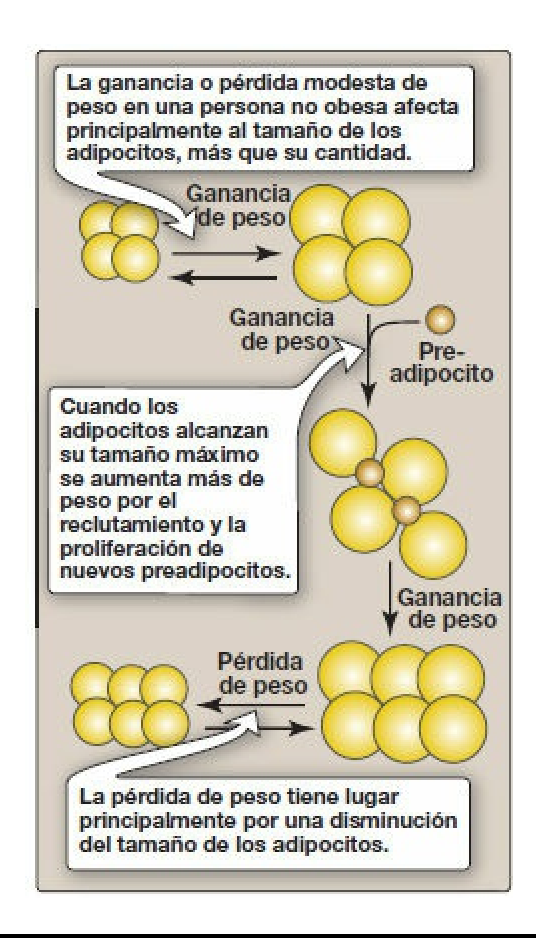


Figura 26-3 Los cambios hipertróficos (mayor tamaño) e hiperplásicos (mayor número) de los adipocitos se cree que tienen lugar en la obesidad grave.

III. REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

El peso corporal de la mayoría de las personas tiende a ser relativamente estable en el tiempo. Esta observación promovió la hipótesis de que cada persona tiene un «valor establecido» predeterminado biológicamente para su peso corporal. El organismo intenta contribuir a las reservas adiposas cuando el peso corporal cae por debajo del valor establecido e intenta perder esas reservas cuando el peso corporal es superior a dicho valor. De este modo, el cuerpo defiende el valor establecido. Por ejemplo, con la pérdida de peso aumenta el apetito y cae el gasto de energía, mientras que con la sobrealimentación disminuye el apetito y el gasto de energía puede aumentar ligeramente (fig. 26-4). Sin embargo, un modelo de valor establecido estricto no explica por qué algunos individuos fracasan al querer volver a su peso inicial tras un período de sobrealimentación, ni la actual epidemia de obesidad.

A. Contribuciones genéticas a la obesidad

Ahora resulta evidente que los mecanismos genéticos desempeñan un papel muy importante en la determinación del peso corporal.

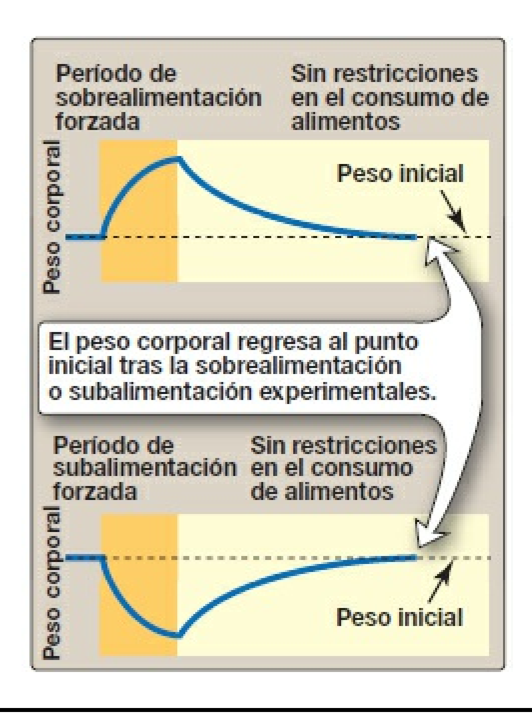


Figura 26-4 Cambios del peso tras episodios de sobrealimentación o subalimentación seguidos por alimentación sin restricciones.

1. **Origen biológico:** la importancia de la genética como determinante de la obesidad está indicada por la observación de que los niños adoptados muestran normalmente un peso corporal que está relacionado con sus padres biológicos, más que con sus padres adoptivos. Además, los gemelos idénticos tienen un IMC muy similar (fig. 26-5), se hayan criado juntos o separados, y sus IMC son más similares que los IMC de mellizos dicigóticos no idénticos.

2. **Mutaciones:** mutaciones de un solo gen poco comunes pueden causar obesidad en el ser humano. Por ejemplo, las mutaciones en el gen para la hormona de los adipocitos leptina o su receptor producen hiperfagia (aumento del apetito y del consumo de alimentos) y obesidad masiva (fig. 26-6), lo cual pone de relieve la importancia del sistema de la leptina en la regulación del peso corporal en nuestra especie (apartado IV). La mayoría de las personas obesas tienen valores elevados de leptina pero al parecer son resistentes a los efectos reguladores del apetito de esta hormona.



Figura 26-5 Gemelos idénticos con un peso combinado de 590 kg. Nótese la similitud en la forma del cuerpo.

B. Contribuciones ambientales y del comportamiento

La epidemia de obesidad que se ha producido en la última década no puede explicarse simplemente por cambios en los factores genéticos, que son estables en esta corta escala temporal. Factores medioambientales como la fácil disponibilidad de alimentos apetecibles y muy energéticos desempeñan un claro papel en el aumento de la prevalencia de la obesidad. Además, los estilos de vida sedentarios favorecidos por la televisión, los coches, el uso de ordenadores y los dispositivos que ahorran energía en el lugar de trabajo y en casa disminuyen la actividad física y aumentan la tendencia a ganar peso. Las conductas alimentarias, como las relativas a bocadillos, tamaño de las raciones, variedad de alimentos consumidos, preferencias alimentarias únicas del individuo y número de personas presentes durante la comida, también influyen en el consumo de alimento. Sin embargo, es importante hacer notar que en este mismo ambiente muchos individuos no se hacen obesos. Al parecer, la predisposición a la obesidad se explica, al menos en parte, por una interacción entre los genes del individuo y su ambiente, y puede ser influida por otros factores como nutrición excesiva o deficiente de la madre, los cuales podrían «programar» los sistemas reguladores del organismo para defender un nivel mayor o menor de grasa corporal. Por lo tanto, los cambios epigenéticos (v. pág. 409) probablemente influyen sobre el riesgo de obesidad.

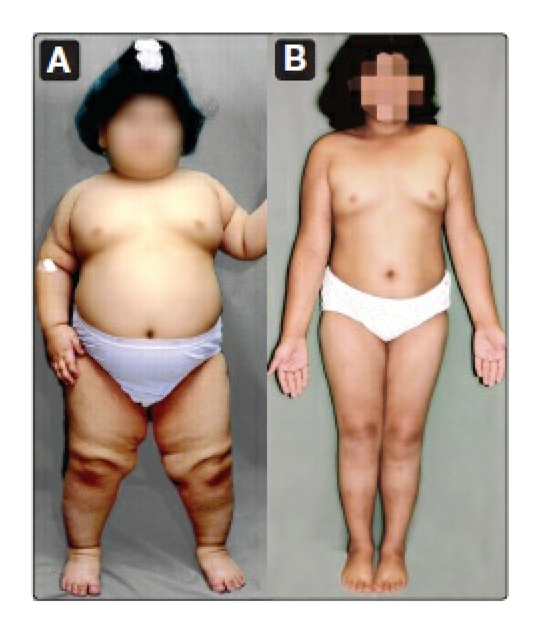


Figura 26-6 A. Paciente con carencia de leptina antes de iniciar el tratamiento a la edad de 5 años. **B.** La misma paciente a los 9 años de edad, tras 48 meses de tratamiento a base de inyecciones subcutáneas de leptina recombinante.

IV. MOLÉCULAS QUE INFLUYEN EN LA OBESIDAD

La causa de la obesidad puede resumirse en una afirmación engañosamente simple que se corresponde con la primera ley de la termodinámica: la obesidad se produce cuando la ingesta de energía (calórica) supera el gasto energético. Sin embargo, el mecanismo que subyace a este desequilibrio implica una compleja interacción de factores bioquímicos, neurológicos, medioambientales y psicológicos. En las vías nerviosas y humorales básicas que regulan apetito, gasto de energía y peso corporal participan sistemas que controlan el consumo de alimento a corto plazo (de una comida a otra) y señales para la regulación del peso corporal a largo plazo (día a día, semana a semana, año a año) (fig. 26-7).

A. Señales a largo plazo

Las señales a largo plazo reflejan el estado de los depósitos de TAG.

1. **Leptina:** la leptina es una hormona peptídica producida por los adipocitos que se secreta de manera proporcional al tamaño de las reservas. Cuando se consumen menos calorías de las necesarias, la grasa corporal disminuye y la producción de leptina de las células adiposas desciende. El cuerpo se adapta minimizando la utilización de energía (reduciendo la actividad) e incrementando el apetito. Por desgracia, en muchos individuos el sistema de la leptina es más apto para prevenir la pérdida de peso que para prevenir su aumento. Aunque una comida o la alimentación excesiva incrementan la leptina y esto debe en teoría reducir el apetito (un efecto anorexígeno) y prevenir el consumo excesivo de calorías, al parecer otras señales que estimulan el apetito pueden superar al sistema de leptina en muchos individuos. [Nota: en los efectos de la leptina interviene la unión a sus receptores en

el núcleo arqueado del hipotálamo.]

2. **Insulina:** los individuos obesos son hiperinsulinémicos. Como la leptina, la insulina actúa en neuronas hipotalámicas reduciendo el apetito. (V., cap. 23 para los efectos de la insulina en el metabolismo.)

B. Señales a corto plazo

Las señales a corto plazo provenientes del tubo digestivo controlan el hambre y la saciedad, que influyen en el tamaño y el número de comidas en el transcurso de lapsos que van de minutos a horas. En ausencia de ingestión de alimento (entre comidas), el estómago produce grelina, una hormona orexígena (estimulante del apetito) que fomenta el hambre. A medida que se consumen alimentos, las hormonas intestinales, incluida la colecistocinina (CCK) y el péptido YY, entre otros, inducen saciedad (un efecto anorexígeno), lo que hace que se deje de comer, a través de acciones sobre el vaciado gástrico y señales neuronales sobre el hipotálamo. Dentro del hipotálamo, neuropéptidos como el neuropéptido Y (orexígeno) y la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), que es anorexígena, y neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, son importantes en la regulación del hambre y la saciedad. Interactúan señales a largo y corto plazo, ya que la leptina puede influir en la sensibilidad de las neuronas hipotalámicas a señales a corto plazo como la CCK. Así, existen muchos ciclos reguladores complejos que controlan el tamaño y el número de comidas en relación con el estado de las reservas de grasa del organismo. [Nota: la α-MSH se une al receptor de la melanocortina 4 (MC4R). Las mutaciones que llevan a una pérdida funcional de la MC4R están asociadas a obesidad de inicio temprano.]

V. CAMBIOS METABÓLICOS EN LA OBESIDAD

Los efectos metabólicos predominantes de la obesidad son las dislipidemias, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, expresadas principalmente en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Estas anomalías metabólicas reflejan señales moleculares que se originan como consecuencia del aumento de la masa de los adipocitos. (V. figs. 25-7 y 26-7.)

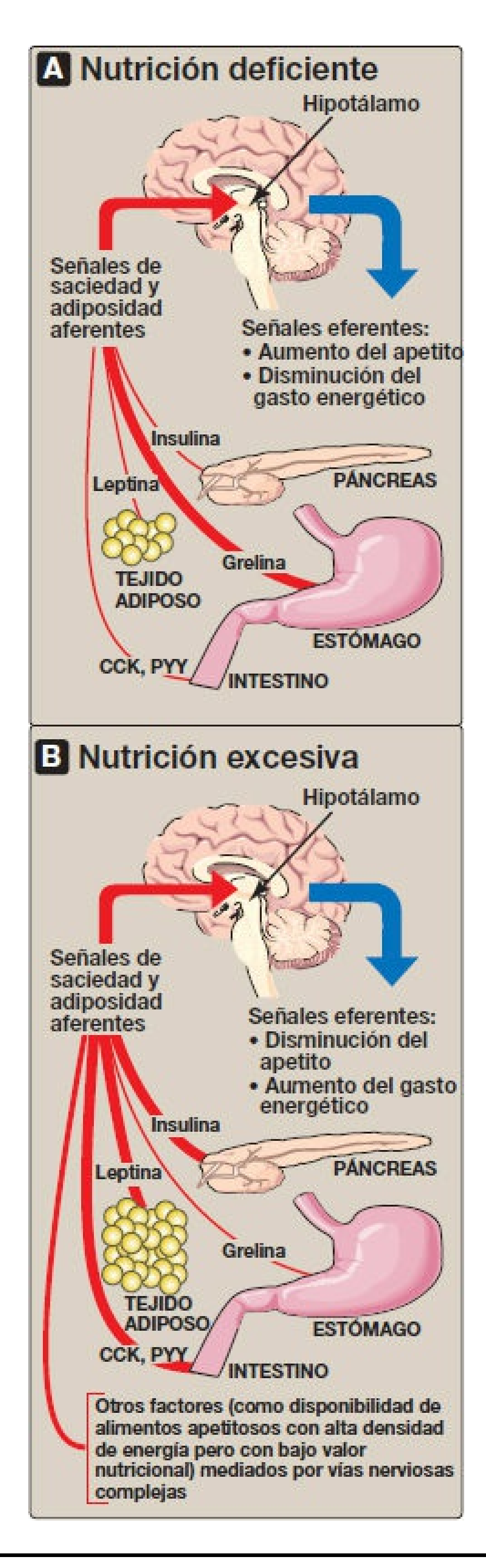


Figura 26-7 Algunas señales que influyen en el apetito y la saciedad. CCK, colecistocinina; PYY, péptido YY.

A. Síndrome metabólico

La obesidad abdominal está asociada con un grupo de anomalías metabólicas que se denomina síndrome metabólico e incluye la intolerancia a la glucosa (hiperglucemia por debajo de la clasificada como diabetes; v. pág. 338), la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la dislipidemia (bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad y TAG elevados) y la hipertensión (fig. 26-8). El síndrome metabólico también se relaciona con un estado de inflamación sistémica crónica, de bajo grado, que contribuye a la patogenia de la resistencia a la insulina y a la aterosclerosis. En la obesidad, los adipocitos liberan citocinas proinflamatorias tales como IL-6. Además, valores bajos de la hormona de los adipocitos adiponectina, que normalmente amortigua la inflamación y sensibiliza los tejidos a la insulina, en especial el hígado, pueden contribuir al síndrome metabólico y por tanto al riesgo de DM2 y cardiopatía.

VI. OBESIDAD Y SALUD

Existe una correlación entre la obesidad y el incremento del riesgo de muerte (fig. 26-9); la obesidad es un factor de riesgo de una serie de afecciones crónicas, entre ellas DM2, dislipidemias, hipertensión, cardiopatías, algunos cánceres, cálculos biliares, artritis, gota, alteraciones del suelo pélvico (p. ej., incontinencia urinaria), esteatosis hepática no alcohólica y apnea hípnica. La relación entre la obesidad y las morbilidades asociadas es más intensa entre las personas menores de 55 años. Después de la edad de 74 años deja de existir asociación entre el aumento del IMC y la mortalidad. La pérdida de peso en las personas obesas induce una disminución de la presión arterial y de los niveles séricos de TAG, y de la glucemia. Aumentan los niveles de las lipoproteínas de alta densidad.

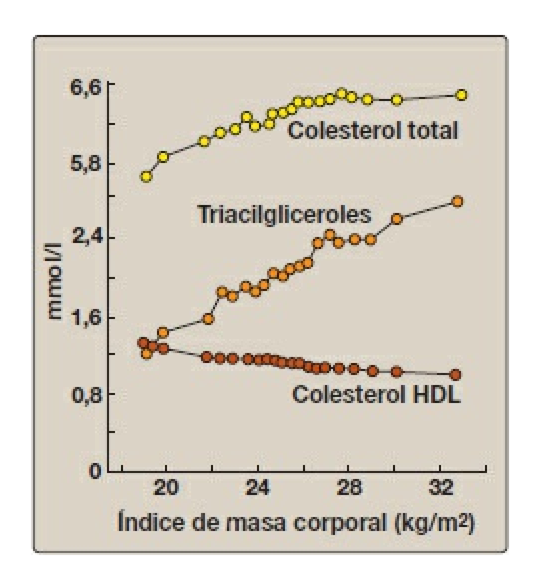


Figura 26-8 Índice de masa corporal y cambios en los lípidos sanguíneos. HDL, lipoproteínas de alta densidad.

VII. REDUCCIÓN DEL PESO

La pérdida de peso puede ayudar a reducir las complicaciones de la obesidad, como la

DM2 y la hipertensión. A fin de perder peso, el paciente obeso debe disminuir su aporte energético o incrementar su gasto energético, si bien se piensa que lo primero es más eficaz. Típicamente, en una prescripción para perder peso se combinan cambio alimentario, aumento de la actividad física y modificación conductual, que puede incluir educación nutricional y planeamiento de comidas, registro y vigilancia del consumo de alimentos mediante diarios, modificación de factores que propician el consumo excesivo, y reaprendizaje de las señales de saciedad. Una vez que se logra la pérdida de peso, el mantenimiento del peso corporal es un proceso aparte que requiere de vigilancia, ya que la mayoría de los pacientes recuperan el peso una vez que cesan sus esfuerzos por perderlo.

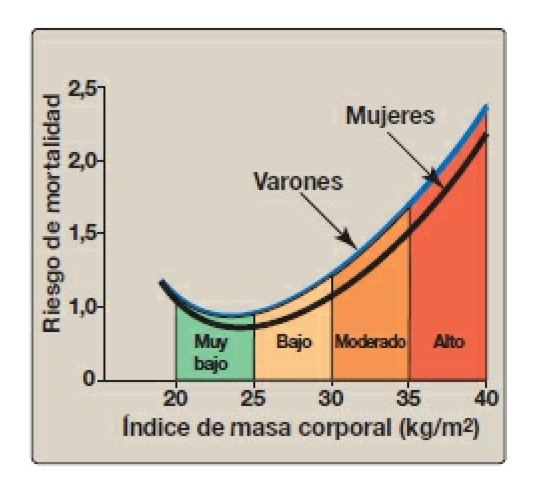


Figura 26-9 Índice de masa corporal y riesgo relativo de muerte.

A. Actividad física

Un aumento de la actividad física puede crear un déficit de energía. Aunque la adición de ejercicio a un régimen hipocalórico no suele inducir una mayor pérdida de peso inicialmente, el ejercicio es un componente clave de los programas encaminados a mantener la reducción ponderal. Además, la actividad física aumenta la buena forma cardiorrespiratoria y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de la pérdida de peso. Las personas que combinan la restricción calórica y el ejercicio con el tratamiento conductual pueden esperar una pérdida de aproximadamente un 5 % a 10 % del peso corporal inicial durante un período de 4 a 6 meses. Los estudios muestran que los individuos que continúan su programa de ejercicio recuperan menos peso después de la pérdida inicial.

B. Restricción calórica

Seguir un régimen alimentario es el enfoque más frecuente para controlar el peso. Puesto que unos 450 g de tejido adiposo corresponden aproximadamente a 3 500 kcal, puede calcularse el efecto que la restricción calórica tendrá sobre la cantidad de tejido adiposo. La pérdida de peso en dietas con restricción calórica es determinada principalmente por el aporte energético y no por la composición de nutrientes. [Nota:

sin embargo, aspectos de composición pueden influir en el control de la glucemia y el lipidograma sanguíneo.] En muchas personas no es eficaz la restricción calórica a largo plazo. Más del 90 % de las personas que intentan perder peso recuperan el peso perdido cuando suspenden el tratamiento dietético. No obstante, es importante reconocer que, aunque pocos individuos alcanzarán su peso ideal con el tratamiento, una pérdida de peso del 10 % del peso corporal durante un período de 6 meses reduce la presión arterial y los niveles de lípidos y mejora el control de la DM2. Por consiguiente, deben destacarse ante los pacientes los beneficios que representan para la salud pérdidas de peso relativamente pequeñas.

C. Tratamiento farmacológico

La Food and Drug Administration de Estados Unidos permite el uso de algunos medicamentos para perder peso en adultos con un IMC de 30 o mayor. Tres de los aprobados para una administración prolongada son: *1)* el orlistat (disminuye la absorción de la grasa de la dieta), *2)* el lorcaserín (favorece la saciedad) y *3)* una combinación de fentermina (suprime el apetito) y topiramato de liberación prolongada (controla las convulsiones). [Nota: la monoterapia con fentermina sólo está aprobada para su administración a corto plazo.] Sus efectos sobre la reducción de peso tienden a ser moderados y es habitual volver a ganar peso al finalizar el tratamiento farmacológico.

booksmedicos.org

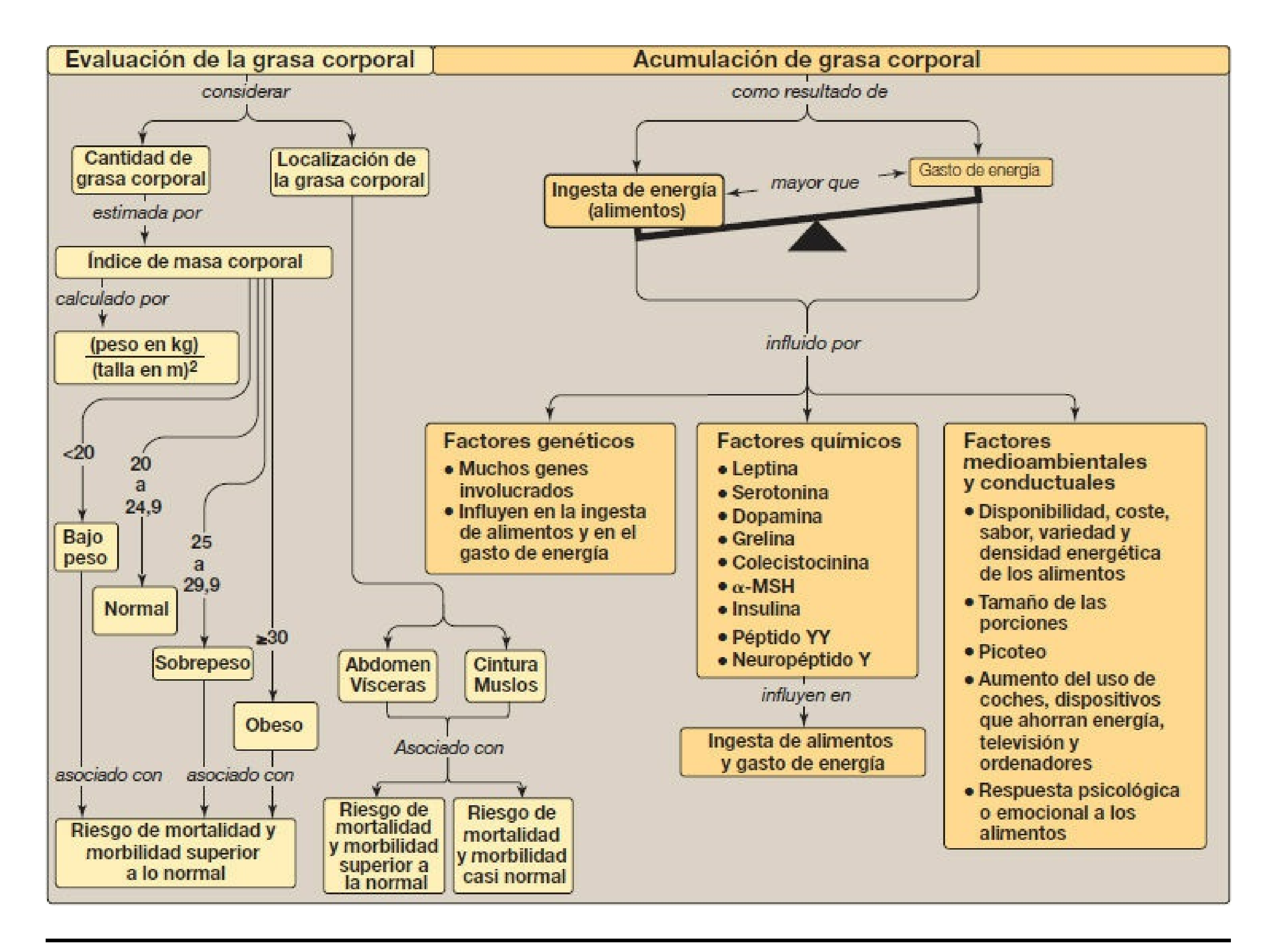


Figura 26-10 Mapa conceptual de la obesidad. β-MSH, hormona estimulante de los melanocitos β.

D. Tratamiento quirúrgico

Las cirugías de derivación gástrica y restrictivas son eficaces para inducir la pérdida de peso en individuos con obesidad importante. Aunque siguen sin comprenderse bien los mecanismos subyacentes, estas cirugías mejoran el control glucémico en diabéticos con obesidad mórbida.

VIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La **obesidad** (la acumulación de exceso de grasa corporal) se produce cuando la ingesta de energía (calórica) supera el gasto. La obesidad está aumentando en los países industrializados por la reducción del gasto energético diario y el aumento del aporte energético como consecuencia de la creciente disponibilidad de alimentos apetecibles y de bajo costo. El **índice de masa corporal (IMC)** es fácil de medir y tiene elevada correlación con la grasa corporal. Casi dos terceras partes de los adultos estadounidenses tienen **sobrepeso** (IMC > 25 kg/m^2) y más un tercio de éstos son **obesos** (IMC > 30 kg/m^2). La distribución anatómica de la grasa

corporal tiene gran influencia en los riesgos de salud inherentes. El exceso de grasa localizado en el área **abdominal central** del cuerpo está asociado con un mayor riesgo de hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y coronariopatía que si la grasa está localizada en las caderas y los muslos. El peso viene determinado por factores genéticos y ambientales. El **apetito** está influido por **señales aferentes** o entrantes (señales neuronales, hormonas circulantes y metabolitos) que son integradas por el **hipotálamo.** Estas señales de entrada promueven la liberación de péptidos hipotalámicos y activan las señales nerviosas de salida o eferentes. La **obesidad** muestra correlación con un **mayor riesgo de fallecimiento** y es, además, un factor de riesgo para una serie de afecciones crónicas. La **reducción del peso** se logra con un balance de energía negativo, es decir, **disminuyendo la ingesta calórica.** Prácticamente todas las dietas que limitan grupos particulares de alimentos o macronutrientes inducen una pérdida de peso a corto plazo, pero el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo es difícil de lograr. Con el **tratamiento farmacológico** se producen modestas reducciones de la ingesta de alimentos. Los **procedimientos quirúrgicos,** como un *bypass* gástrico, diseñados para limitar el consumo de alimentos son una opción para los pacientes con obesidad mórbida que no han respondido a otros tratamientos.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

Para las preguntas 26.1 y 26.2:

Una mujer de 40 años de edad, con una estatura de 155 cm y un peso de 85,5 kg acude a la consulta del médico porque quiere perder peso. Su cintura mide 104,1 cm y su cadera 99,1 cm. El resto de la exploración física y la analítica están dentro de los valores de referencia. Su único hijo, de 14 años, su hermana y sus dos padres tienen sobrepeso. La paciente refiere que tuvo sobrepeso durante su niñez y la adolescencia. Durante los últimos 15 años ha realizado 7 regímenes diferentes durante períodos de 2 semanas a 3 meses, que le hicieron perder desde 2,3 kg hasta 11,3 kg cada vez. Al interrumpir las dietas ganó nuevamente el peso y regresó a los 83,9 a 86,2 kg.

El IMC = peso (kg)/cintura (m^2) = $85{,}5/(1{,}55)^2 = 35{,}6$ kg/m^2. Puesto que su IMC es superior a 30, la paciente se clasifica como obesa.

26.1 Calcular e interpretar el índice de masa corporal (IMC) de la paciente.

26.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor a la paciente?

A. Tiene aproximadamente la misma cantidad de adipocitos que una persona de

peso normal, pero cada adipocito es mayor.

B. Muestra un patrón de distribución de grasas de tipo «manzana».

C. Sería de esperar que mostrara una concentración de adiponectina superior a la normal.

D. Cabría esperar que sus niveles de leptina circulantes estuvieran por debajo de los valores normales.

E. Cabría esperar que sus niveles de triacilgliceroles circulantes estuvieran por debajo de los normales.

Respuesta correcta = B. Su cociente cintura/cadera es de 41/39 = 1,05. La forma manzana se define como un cociente cintura/cadera superior a 0,8 para las mujeres y superior a 1,0 para los varones. Por tanto, tiene un patrón de distribución de grasa de tipo manzana, que se observa más habitualmente en los hombres. Comparado con otras mujeres del mismo peso corporal con un patrón de grasa ginecoide (en forma de pera), el patrón de grasa androide hace que tenga mayor riesgo de sufrir diabetes, hipertensión, dislipidemia y coronariopatía. Las personas con obesidad clara y con antecedentes de obesidad en la infancia tienen un depósito adiposo compuesto por una gran cantidad de adipocitos, cada uno cargado con triacilgliceroles (TAG). La concentración plasmática de leptina es proporcional a la masa grasa, lo que sugiere que en la obesidad humana hay resistencia a leptina, antes que deficiencia de ésta. La concentración de adiponectina disminuye. Los numerosísimos ácidos grasos circulantes, característicos de la obesidad, son transportados al hígado y convertidos en TAG. Estos últimos son liberados como componentes de lipoproteínas de muy baja densidad, lo que eleva la concentración sérica de los TAG.

Nutrición

27

I. VISIÓN GENERAL

Los nutrientes son los constituyentes del alimento necesarios para mantener las funciones normales del organismo. Toda la energía es proporcionada por tres clases de nutrientes: grasas, hidratos de carbono y proteínas, y en algunas dietas es el etanol el que proporciona calorías (fig. 27-1). Debido a que la ingesta de estas moléculas ricas en energía es mayor que la de los otros nutrientes de los alimentos, se denominan macronutrientes. Este capítulo se centra en las clases y cantidades de macronutrientes que son necesarios para mantener una salud óptima y evitar enfermedades crónicas en los adultos. Los nutrientes necesarios en menores cantidades, las vitaminas y los minerales, se denominan micronutrientes y se consideran en el capítulo 28.

II. CANTIDADES ALIMENTARIAS DE REFERENCIA

Comités de expertos canadienses y estadounidenses organizados por el Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences han recopilado las cantidades alimentarias de referencia (CAR): que son las estimaciones de las cantidades de nutrientes necesarios para evitar carencias y mantener una salud y un crecimiento óptimos. Estas CAR amplían las cantidades diarias recomendadas (CDR), que se han publicado con revisiones periódicas desde 1941. A diferencia de las CDR, las CAR establecen límites superiores para el consumo de algunos nutrientes e incorporan el papel de éstos al mantenimiento de la salud a lo largo de la vida, yendo más allá de las enfermedades carenciales. Las dos cifras, las CAR y las CDR, se refieren al promedio diario de nutrientes ingeridos a largo plazo, porque no es necesario consumir todas las cantidades recomendadas cada día.



Figura 27-1 Nutrientes esenciales obtenidos de la dieta. [Nota: el etanol no se considera un componente esencial de la dieta, pero puede contribuir de forma significativa a la ingesta calórica diaria de algunos individuos.]

A. Definición de las cantidades alimentarias de referencia

Las CAR consisten en cuatro patrones de referencia alimentaria para la ingesta de nutrientes designados para etapas de la vida (edad), estados fisiológicos y sexo específicos (fig. 27-2).

1. **Necesidades medias estimadas (NME):** es el nivel medio diario de ingesta de nutrientes que se calcula que satisface el requisito de la mitad de las personas sanas en una etapa concreta de la vida y sexo concretos. Es útil para estimar los requisitos reales en grupos y personas.

2. **Cantidad diaria recomendada:** es el nivel medio diario de ingesta alimentaria que es suficiente para satisfacer los requisitos nutricionales de casi todas (97 % a 98 %) las personas en una etapa de la vida y sexo concretos. La CDR no es el requisito mínimo para los individuos sanos, pero está establecida con toda intención para proporcionar un margen de seguridad para la mayoría de las personas. Las NME sirven como base para establecer la CDR. Si se dispone de la desviación estándar (DE) de las NME, y si el requisito del nutriente sigue una distribución normal, la CDR se establece en 2 DE por encima de la NME (es decir, CDR = NME + 2 DE_{NME}).

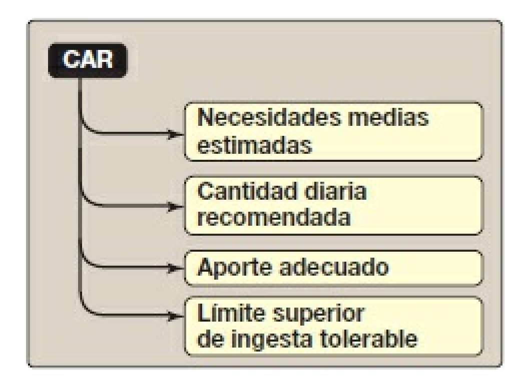


Figura 27-2 Componentes de las cantidades alimentarias de referencia (CAR).

3. **Aporte adecuado:** se establece el aporte adecuado (AA) en vez de la CDR si no se dispone de pruebas científicas suficientes para calcular una NME o una CDR. El AA se basa en estimaciones de la ingesta de nutrientes adecuada por grupo (o grupos) de personas aparentemente sanas. Por ejemplo, el AA para lactantes pequeños, para quienes la leche humana es la única fuente de alimento o recomendada durante los 4 o 6 primeros meses, se basa en la media diaria estimada de aporte de nutrientes suministrada por la leche humana para lactantes sanos, nacidos a término, que son alimentados exclusivamente con leche materna.

4. **Límite superior de ingesta tolerable:** el nivel promedio más elevado de ingesta diaria de nutrientes que probablemente no plantee un riesgo de efectos adversos para la salud a casi ninguna de las personas de la población general es el límite superior de ingesta tolerable (LS). A medida que la ingesta aumenta por encima de este nivel puede aumentar el posible riesgo de efectos adversos. Los LS son útiles debido a la creciente disponibilidad de alimentos enriquecidos y al aumento del consumo de complementos alimentarios. Para algunos nutrientes, quizá no haya datos suficientes sobre los que basar un LS.

B. Utilización de las cantidades alimentarias de referencia

Para la mayoría de los nutrientes se ha establecido una CAR (fig. 27-3). Normalmente hay una NME y una CDR correspondiente para cada nutriente. La mayoría están establecidas por edad y sexo y pueden verse influidas por factores especiales, como el embarazo y la lactancia en mujeres. Cuando no hay datos suficientes para estimar una NME (o una CDR) se designa un AA. Hay que mejorar la ingesta por debajo de la NME porque la probabilidad de idoneidad es del 50 % o inferior (fig. 27-4). Los aportes comprendidos entre las NME y las CDR probablemente tengan que mejorarse también debido a que la probabilidad de idoneidad es inferior al 98 %; los aportes que son iguales o superiores a la CDR se consideran adecuados. Las ingestas por encima del AA pueden considerarse asimismo adecuadas, y las comprendidas entre el NS y la CDR no plantean riesgo de efectos adversos. [Nota: la CAR establecida se designa para satisfacer las necesidades nutricionales del sujeto sano y, en consecuencia, no incluye ninguna de las necesidades especiales del que está enfermo.]

NUTRIENTE	NME, CDR o AA	LS
Tiamina	NME, CDR	—
Riboflavina	NME, CDR	—
Niacina	NME, CDR	LS
Vitamina B_6	NME, CDR	LS
Folato	NME, CDR	LS
Vitamina B_{12}	NME, CDR	—
Ácido pantoténico	AA	—
Biotina	AA	—
Colina	AA	LS
Vitamina C	NME, CDR	LS
Vitamina A	NME, CDR	LS
Vitamina D	NME, CDR	LS
Vitamina E	NME, CDR	LS
Vitamina K	AA	—
Boro	—	LS
Calcio	NME, CDR	LS
Cromo	AA	—
Cobre	NME, CDR	LS
Flúor	AA	LS
Yodo	NME, CDR	LS
Hierro	NME, CDR	LS
Magnesio	NME, CDR	LS
Manganeso	AA	LS
Molibdeno	NME, CDR	LS
Níquel	—	LS
Fósforo	NME, CDR	LS
Selenio	NME, CDR	LS
Vanadio	—	LS
Cinc	NME, CDR	LS

Figura 27-3 Cantidades alimentarias de referencia para las vitaminas y los minerales en seres humanos a partir del año de edad. AA, aporte adecuado; CDR, cantidad diaria recomendada; LS, límite superior de ingesta tolerable; NME, necesidades medias estimadas;—, sin valor establecido.

III. NECESIDADES ENERGÉTICAS EN SERES HUMANOS

Las necesidades energéticas estimadas (NEE) son la media de ingesta de energía procedente del alimento que previsiblemente mantendrá el equilibrio energético (es decir, cuando las calorías consumidas son iguales a la energía gastada) en un adulto sano de una edad, sexo y talla definidos, cuyo peso y nivel de actividad física son compatibles con una buena salud. Las diferencias en la genética, la composición corporal, el metabolismo y el comportamiento de las personas hace difícil predecir con precisión las

necesidades calóricas de una persona. Sin embargo, algunas aproximaciones sencillas pueden proporcionar estimaciones útiles: por ejemplo, los adultos sedentarios necesitan alrededor de 30 kcal/kg al día para mantener su peso corporal; los adultos moderadamente activos necesitan 35 kcal/kg al día, y los adultos muy activos necesitan 40 kcal/kg al día. [Nota: las NEE que se indican en las etiquetas de los alimentos son de 2 000 o 2 500 kcal al día.]

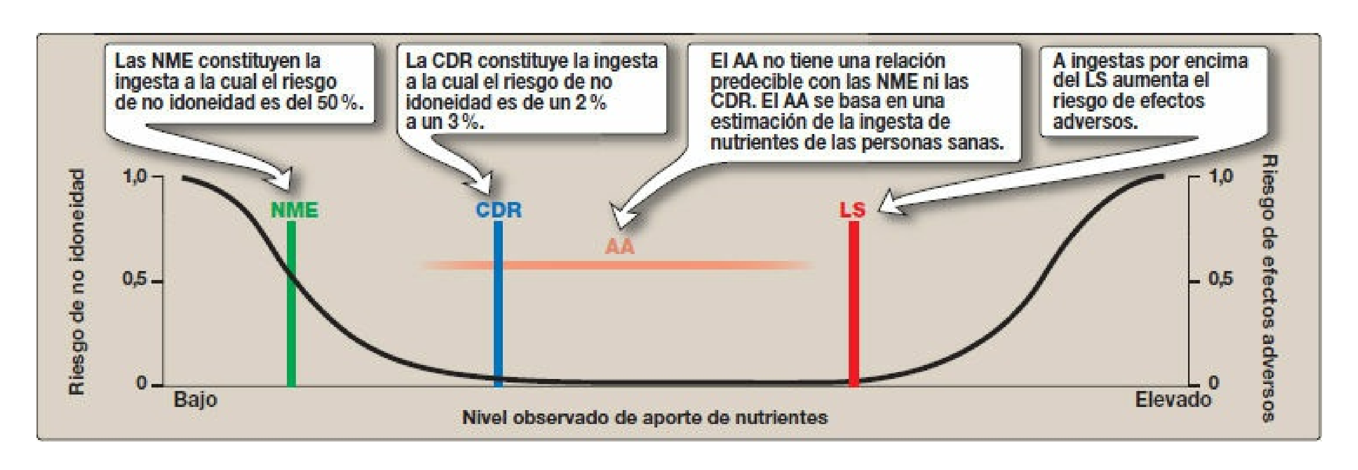


Figura 27-4 Comparación de los componentes de las cantidades alimentarias de referencia. AA, aporte adecuado; CDR, cantidad diaria recomendada; LS, límite superior de ingesta tolerable; NME, necesidades medias estimadas.

A. Contenido energético de los alimentos

Se calcula a partir del calor liberado por la combustión total del alimento en un calorímetro. Se expresa en kilocalorías (kcal o cal). En la figura 27-5 se muestran los factores de conversión estándar para la determinación del valor calórico metabólico de la grasa, las proteínas y los hidratos de carbono. Obsérvese que el contenido de energía de la grasa es más del doble que el correspondiente a los hidratos de carbono o las proteínas, mientras que el contenido de energía del etanol es intermedio entre el de las grasas y el de los hidratos de carbono. [Nota: el joule (J) es una unidad de energía ampliamente utilizada en distintos países (no en Estados Unidos). Una cal = 4,2 J; 1 cal (1kcal, 1 caloría dietética) = 4,2 kJ. Para conseguir uniformidad, muchos científicos están promoviendo en Estados Unidos el uso del joule en lugar de la caloría. Sin embargo, la kcal todavía predomina, y es la unidad que se utilizará en este texto.]

B. Uso corporal de la energía procedente de los alimentos

La energía generada por el metabolismo de los macronutrientes se utiliza en tres procesos del organismo que precisan energía: la tasa metabólica en reposo (TMR), la actividad física y el efecto térmico del alimento (antes denominado acción dinámica específica). El número de calorías gastadas en estos procesos en un período de 24 h es el gasto energético total (GET).

1. **Tasa metabólica en reposo:** la TMR es la energía que gasta un individuo en un

estado postabsortivo en reposo. Representa la energía necesaria para llevar a cabo las funciones normales del organismo, como la respiración, el flujo sanguíneo y el transporte de iones. [Nota: la tasa metabólica basal (TMB) se determina en condiciones ambientales más estrictas. La TMB puede determinarse midiendo el O_2 consumido o el CO_2 producido (calorimetría indirecta); también utilizando ecuaciones que incluyan el sexo y la edad (la TMB refleja la masa muscular magra, que es mayor en hombres y en el joven), así como la altura y el peso. Un cálculo aproximado que se utiliza con frecuencia es 1 kcal/kg por hora para los hombres y 0,9 kcal/kg por hora para las mujeres. La TMR es cerca de un 10 % más alta que la TMB.] En un adulto, la TMR de 24 h, conocida como gasto energético en reposo (GER), es de aproximadamente 1 800 kcal en hombres (70 kg) y 1 300 kcal en mujeres (50 kg). Entre el 50 % y el 70 % del GET en sujetos sedentarios es atribuible al GER (fig. 27-6). [Nota: los sujetos hospitalizados suelen ser hipercatabólicos y para calcular su GET se incluye un «factor de lesión».]

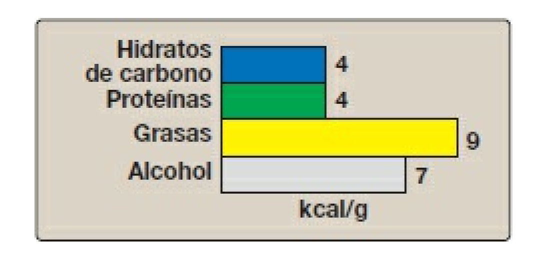


Figura 27-5 Energía media procedente de los principales componentes de los alimentos.

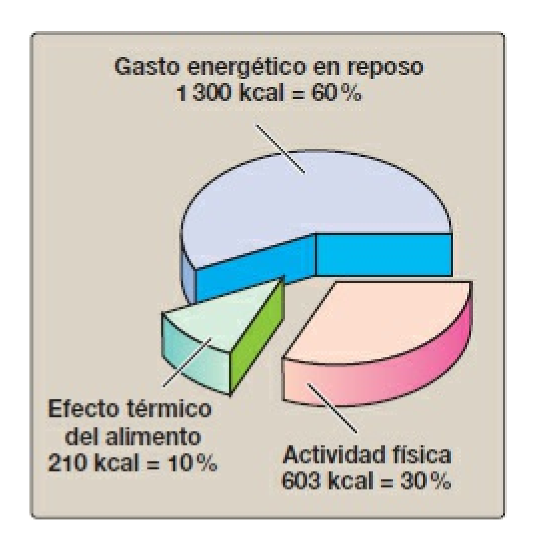


Figura 27-6 Gasto de energía total estimado en una mujer sana de 20 años de edad, 165 cm de estatura, 50 kg de peso, y que realiza una actividad ligera.

2. **Actividad física:** la actividad muscular proporciona la mayor variación del GET. La cantidad de energía consumida depende de la duración y la intensidad del ejercicio. El gasto diario de energía puede estimarse registrando meticulosamente el tipo y la duración de todas las actividades para determinar un factor de actividad física. En

general, una persona sedentaria precisa en torno a un 30 % a 50 % más de calorías que en la TMR (v. fig. 27-6), mientras que una persona muy activa puede precisar el 100 % más de calorías por encima de la TMR.

3. **Efecto térmico del alimento:** la producción de calor en el organismo aumenta hasta un 30 % por encima del nivel de reposo durante la digestión y la absorción del alimento. Esto se denomina efecto térmico del alimento o termogénesis inducida por el alimento. La respuesta térmica a la ingesta de alimentos puede equivaler al 5-10 % del GET.

IV. INTERVALOS ACEPTABLES DE DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIENTES

Los intervalos aceptables de distribución de macronutrientes (IADM) se definen como los intervalos de aporte de un macronutriente concreto que se asocian con una reducción del riesgo de enfermedad crónica a la vez que proporcionan cantidades adecuadas de nutrientes esenciales. Los IADM para adultos son: un 45 % a 65 % de las calorías totales procedentes de hidratos de carbono, un 20 % a 35 % de las grasas y un 10 % a 35% procedentes de las proteínas (fig. 27-7). Las propiedades biológicas de las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas del alimento se describen a continuación.

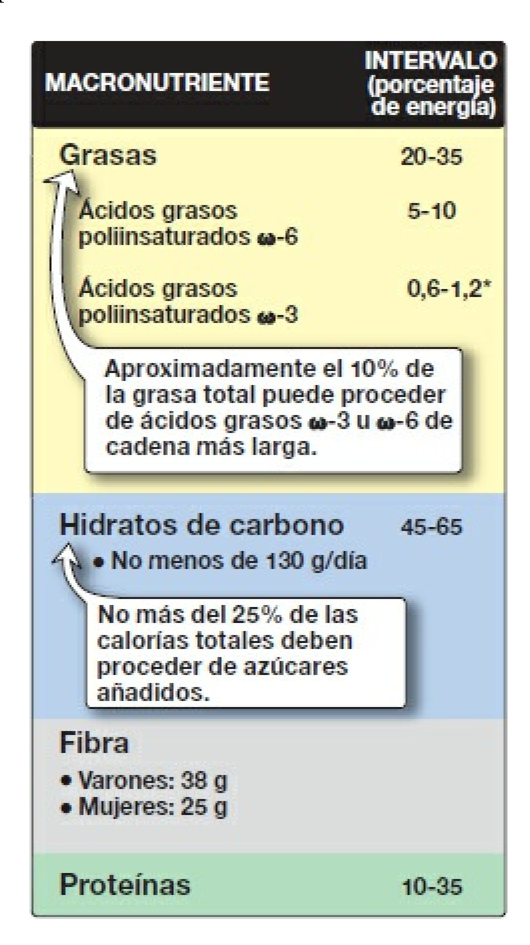


Figura 27-7 Intervalos aceptables de distribución de macronutrientes en adultos. * Cada vez hay más pruebas que sugieren que niveles más elevados de ácidos grasos poliinsaturados ω-3 proporcionan protección frente a la cardiopatía coronaria.

V. GRASAS DE LOS ALIMENTOS

La incidencia de una serie de enfermedades crónicas está significativamente influida por la clase y la cantidad de los nutrientes consumidos (fig. 27-8). Las grasas alimentarias influyen con mayor intensidad en la incidencia de las cardiopatías coronarias, pero las pruebas que relacionan la grasa de los alimentos con el riesgo de cáncer o de obesidad son mucho más débiles.

> Aunque anteriormente las recomendaciones alimentarias destacaban la disminución de la cantidad total de grasa y colesterol en la dieta, los datos muestran en la actualidad que el tipo de grasa es un factor de riesgo más importante que la cantidad total de grasa consumida.

A. Lípidos plasmáticos y cardiopatía coronaria

El colesterol plasmático puede proceder de la dieta o de la biosíntesis endógena. En cualquier caso, el colesterol es transportado de un tejido a otro en combinación con proteínas y fosfolípidos, en forma de lipoproteínas.

1. **Lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad:** el nivel del colesterol plasmático no está regulado con precisión, sino que varía en respuesta a la dieta. Niveles elevados de colesterol total (hipercolesterolemia) provocan un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (fig. 27-9). Existe una mayor correlación entre la cardiopatía coronaria y la concentración de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL, v. pág 232). A medida que el colesterol LDL aumenta, también lo hace la cardiopatía coronaria. Por el contrario, niveles elevados de colesterol en lipoproteínas de densidad elevada (colesterol HDL) se han asociado con una disminución del riesgo de cardiopatía (v. pág. 235). [Nota: la concentración elevada de triacilgliceroles (TAG) se relaciona con cardiopatía coronaria, aunque todavía no se ha demostrado que exista una relación etiológica. Niveles anómalos de lípidos plasmáticos (dislipidemias) actúan en combinación con el tabaquismo, la obesidad, un estilo de vida sedentario, resistencia a la insulina y otros factores de riesgo para aumentar el riesgo de cardiopatía coronaria.

2. **Efecto beneficioso de la reducción del colesterol plasmático:** el tratamiento alimentario o farmacológico de la hipercolesterolemia se ha mostrado eficaz en la reducción del colesterol LDL, el aumento del colesterol HDL y la reducción del riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas inducidos por la dieta son modestos,

normalmente del 10 % al 20 %, mientras que el tratamiento con «estatinas» disminuye el colesterol plasmático en un 30 % a 60 % (v. pág. 224). [Nota: la dieta y el tratamiento farmacológico pueden reducir los TAG.]

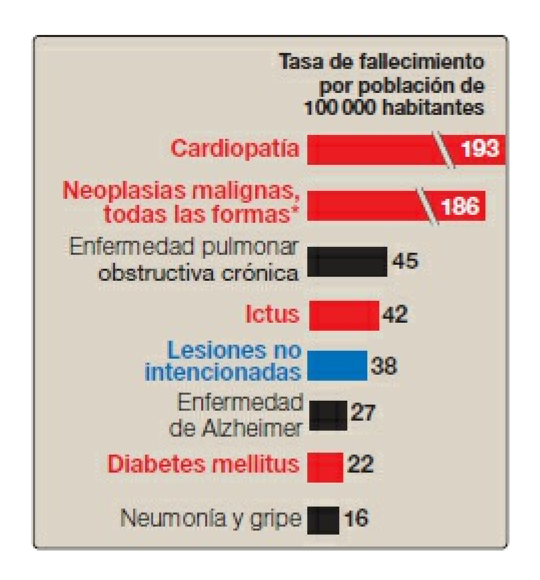


Figura 27-8 Influencia de la nutrición en algunas causas comunes de muerte en Estados Unidos en el año 2010. El rojo indica las causas de fallecimiento en las cuales la dieta desempeña un papel significativo. El azul indica causas de fallecimiento en el cual desempeña un papel el consumo excesivo de alcohol. (*La dieta tiene un papel sólo en algunas formas de cáncer.)

B. Grasas del alimento y lípidos plasmáticos

Los TAG son cuantitativamente la clase más importante de grasas alimentarias. La influencia de los TAG en los lípidos sanguíneos viene determinada por la naturaleza química de sus ácidos grasos constituyentes. La presencia o ausencia y el número de enlaces dobles (saturados frente a monoinsaturados o poliinsaturados), la localización de los dobles enlaces (ω-6 frente a ω-3) y la configuración *cis* frente a la *trans* de los ácidos grasos insaturados son las características estructurales más importantes que influyen en los lípidos sanguíneos.

1. **Grasa saturada:** los TAG compuestos fundamentalmente de ácidos grasos cuyas cadenas laterales hidrocarbonadas no contienen ningún doble enlace se denominan grasas saturadas. El consumo de grasas saturadas guarda relación positiva con niveles elevados de colesterol plasmático total y colesterol LDL, y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Las principales fuentes de ácidos grasos saturados son los productos lácteos y la carne, y algunos aceites vegetales como los de cacahuete y de palma (una fuente principal de grasa en América Latina y Asia, aunque no en Estados Unidos; fig. 27-10). La mayoría de los expertos aconseja limitar la ingesta de grasas saturadas a menos del 10 % de la ingesta calórica total.

> Los ácidos grasos saturados con longitudes de cadena de 14 (mirístico) y 16 (palmítico) carbonos son los que aumentan con más potencia el colesterol sé-

rico. El ácido esteárico (18 carbonos; se encuentra en muchos alimentos, entre ellos el chocolate) tiene escaso efecto en el colesterol sanguíneo.

2. **Grasas monoinsaturadas:** los TAG que contienen fundamentalmente ácidos grasos con un enlace doble se conocen como grasas monoinsaturadas. Los ácidos grasos insaturados proceden en general de los vegetales y el pescado. Cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados en la dieta, las grasas monoinsaturadas reducen el colesterol plasmático total y el colesterol LDL, pero mantienen o aumentan el colesterol HDL. Esta capacidad de las grasas monoinsaturadas para modificar de manera favorable los niveles de lipoproteínas puede explicar, en parte, la observación de que en las culturas mediterráneas, con dietas ricas en aceite de oliva (rico en ácido oleico monoinsaturado), se registra una baja incidencia de cardiopatías. Se recomienda que las grasas monoinsaturadas equivalgan a aproximadamente el 50 % de la ingesta total de grasas.

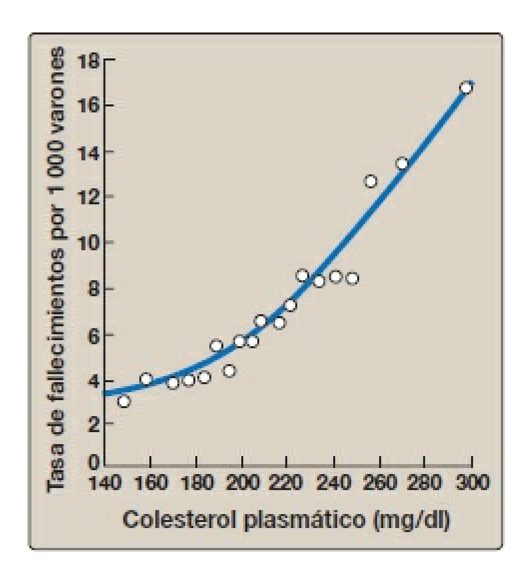


Figura 27-9 Correlación de la tasa de fallecimientos por cardiopatía coronaria con la concentración de colesterol plasmático. [Nota: los datos se obtuvieron de un estudio de 6 años realizado en varones en el cual la tasa de fallecimiento se ajustó para la edad.]

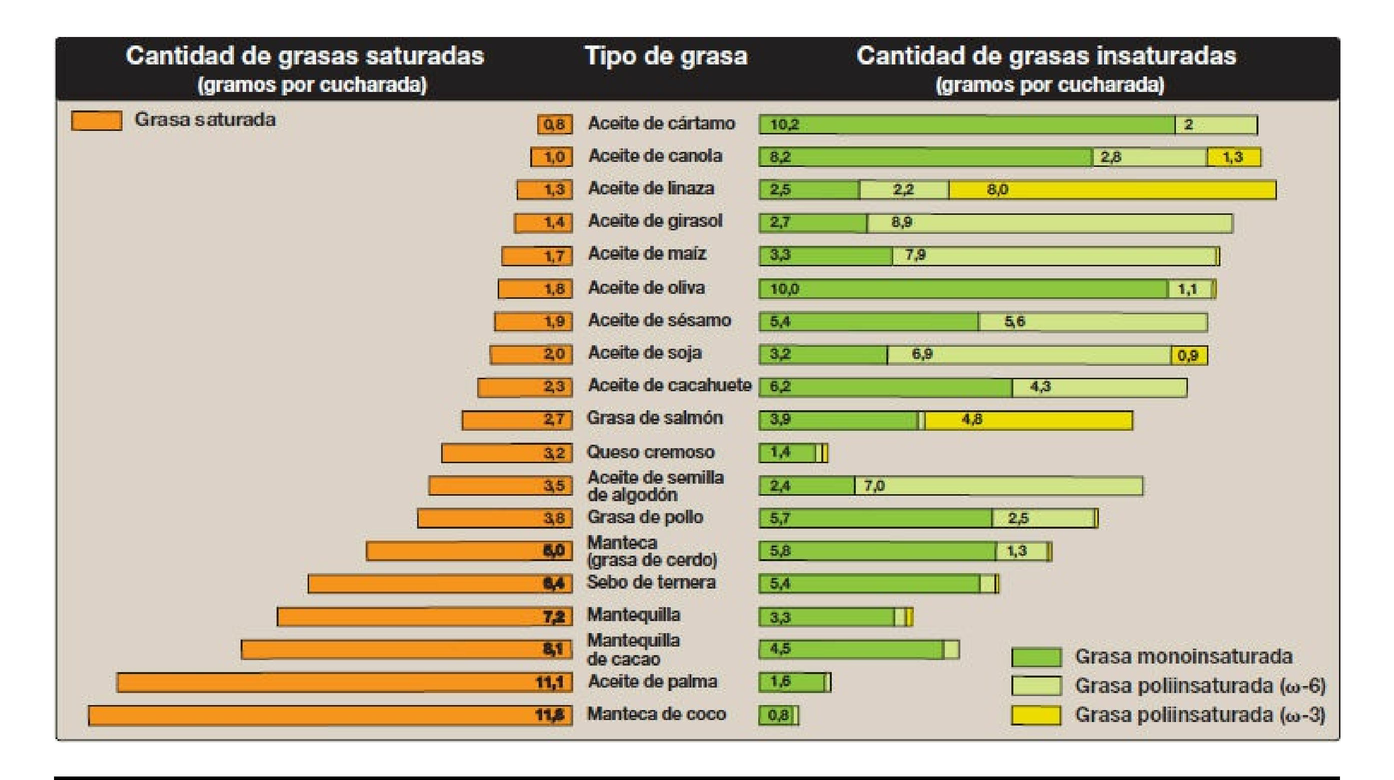


Figura 27-10 Composición de los lípidos que se encuentran habitualmente en los alimentos.

a. **La dieta mediterránea:** la dieta mediterránea es un ejemplo de dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados o AGMI (del aceite de oliva) y en ácidos grasos poliinsalutados o AGPI (de los aceites de pescado y de algunos frutos secos), pero baja en grasas saturadas. Por ejemplo, en la figura 27-11 se resume la composición de la dieta mediterránea en comparación con una dieta occidental similar a la consumida en Estados Unidos y una dieta típica con bajo contenido en grasas. La dieta mediterránea contiene alimentos frescos estacionales, con abundancia de materia vegetal, bajo contenido de carne roja y el aceite de oliva como principal fuente de grasa. Esta dieta está asociada a una reducción del colesterol total y del colesterol LDL, a una disminución de los TAG, y a un aumento del colesterol HDL en el suero, cuando se compara con una dieta occidental típica con mayor contenido en grasas saturadas.

3. **Grasas poliinsaturadas:** los TAG que contienen fundamentalmente ácidos grasos con más de un enlace doble se conocen como grasas poliinsaturadas. En los efectos de los AGPI sobre la enfermedad cardiovascular influye la localización de los dobles enlaces dentro de la molécula.

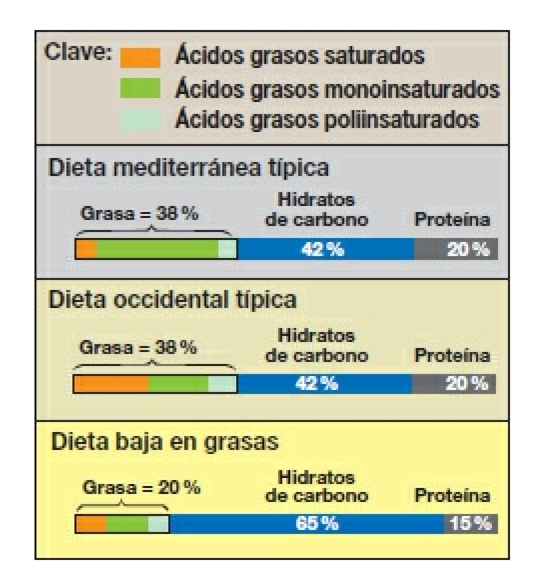


Figura 27-11 Composición de las dietas mediterránea, occidental y baja en grasas típicas.

a. Ácidos grasos ω-6: éstos son AGPI de cadena larga cuyo primer enlace doble aparece en la sexta posición de enlace contando desde el extremo metilo (ω) de la molécula de ácido graso. [Nota: también se denominan ácidos grasos n-6 (v. pág. 183).]

O^- CH_3 6 — Ácido araquidónico (20:4, ω-6) se encuentra en los aceites de semillas

O^- CH_3 3 — Ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5, ω-3) se encuentra en los aceites de pescado

El consumo de grasas que contienen AGPI ω-6, principalmente el ácido linoleico (18:2, [9,12]) obtenido de los aceites vegetales, reduce el colesterol plasmático cuando sustituye a las grasas saturadas. El colesterol LDL plasmático se reduce pero el colesterol HDL, que protege de las cardiopatías coronarias, también. Los poderosos beneficios derivados de reducir las LDL compensan sólo en parte debido a la disminución de las HDL. Las nueces, los aguacates, las aceitunas, la semilla de soja y diversos aceites, entre ellos de girasol, algodón y maíz, son fuentes habituales de estos ácidos grasos (v. fig. 27-10). El IADM para el ácido linoleico es del 5-10 %. [Nota: la recomendación de reducir los AGPI en relación con los AGMI se debe a la preocupación de que la oxidación mediada por radicales libres (peroxidación) de AGPI pueda dar lugar a productos perjudiciales.]

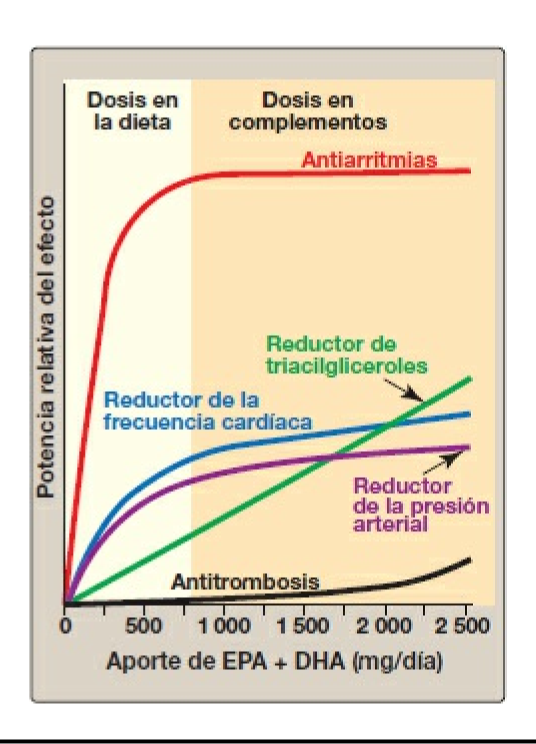


Figura 27-12 Respuestas de los efectos fisiológicos de la ingesta de aceite de pescado en función de la dosis. DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico.

b. Ácidos grasos ω-3: éstos son AGPI de cadena larga con el primer doble enlace en la tercera posición de enlace desde el extremo metilo (ω). Los AGPI ω-3 del alimento suprimen las arritmias cardíacas y reducen los TAG séricos, la tendencia a la trombosis, la presión arterial y de manera sustancial el riesgo de mortalidad cardiovascular (fig. 27-12), pero tienen poco efecto sobre los niveles de colesterol LDL o HDL. Se encuentran AGPI ω-3 en los aceites vegetales, como los de las semillas de linaza y canola y algunas nueces (principalmente ácido α-linolénico, 18:3(9,12,15). El IADM para el ácido α-linolénico es de 0,6 % a 1,2 %. El aceite de pescado contiene los ácidos grasos ω-3 llamados ácidos docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA). Se recomienda comer algún pescado graso (p. ej., salmón) dos veces a la semana. Para los pacientes con una cardiopatía coronaria documentada, se recomienda 1 g/día de aceite de pescado, mientras que se prescriben 2-4 g/día para reducir los TAG. [Nota: en las fórmulas para lactantes se incluyen AGPI de cadena larga ω-3 a fin de promover el desarrollo cerebral.] Los ácidos linoleico y α-linolénico son ácidos grasos esenciales (AGE) necesarios para la fluidez de la membrana y la síntesis de eicosanoides (v. pág. 213). La deficiencia de AGE se caracteriza por dermatitis escamosa debida a la disminución de ceramidas cutáneas con ácidos grasos de cadena larga (v. pág. 206).]

4. **Ácidos grasos *trans*:** los ácidos grasos *trans* (fig. 27-13) se clasifican químicamente como ácidos grasos insaturados, pero en el organismo se comportan más como ácidos grasos saturados, porque elevan el colesterol LDL sérico (pero no el HDL) y aumentan el riesgo de cardiopatías coronarias. Los ácidos grasos *trans* no

aparecen de manera natural en las plantas, pero sí en pequeñas cantidades en los animales. Sin embargo, se forman durante la hidrogenación de los aceites vegetales líquidos (p. ej., en la fabricación de las margarinas y los aceites vegetales parcialmente hidrogenados). Los ácidos grasos *trans* son un componente principal de muchos alimentos preparados comercializados, como las galletas y los pasteles, y la mayoría de los fritos. Muchos fabricantes han reformulado sus productos para que estén libres de grasas *trans*. Desde 2006, la Food and Drug Administration de Estados Unidos exige que las etiquetas con información nutricional indiquen el contenido de grasas *trans* de los alimentos envasados. Algunos ayuntamientos, por ejemplo el de la ciudad de Nueva York, han prohibido el uso de grasas *trans* en los restaurantes.

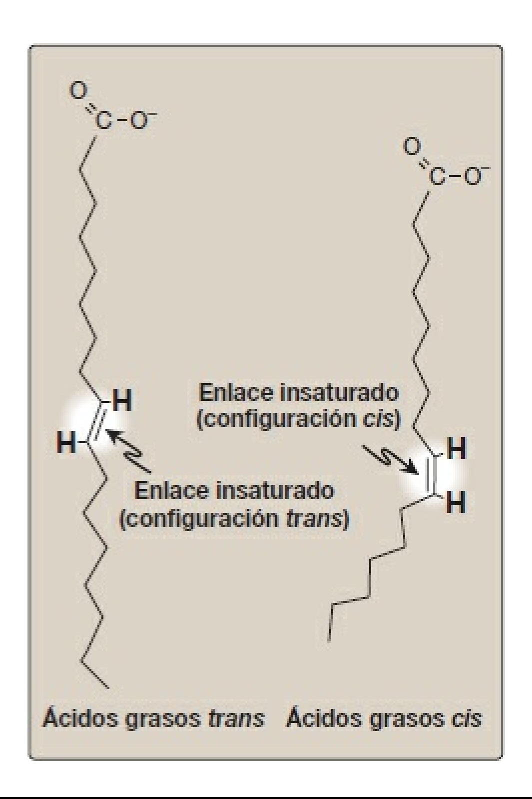


Figura 27-13 Estructura de los ácidos grasos *cis* y *trans*.

5. **Colesterol alimentario:** el colesterol se encuentra sólo en los productos animales. El efecto del colesterol alimentario sobre el colesterol plasmático (fig. 27-14) es menos importante que la cantidad y los tipos de ácidos grasos consumidos. El consumo de colesterol no debe ser superior a 300 mg/día.

C. Otros factores alimentarios que afectan a las cardiopatías coronarias

El consumo moderado de alcohol (1 bebida diaria las mujeres y 2 bebidas diarias los hombres) reduce el riesgo de cardiopatía coronaria, porque existe una correlación positiva entre el consumo moderado de alcohol y la concentración plasmática del colesterol HDL. Sin embargo, debido a los posibles peligros asociados al abuso del alcohol, los profesionales de la salud se muestran reacios a recomendar el aumento del

consumo de alcohol a sus pacientes. El vino tinto puede proporcionar efectos cardioprotectores añadidos a los derivados de su contenido de alcohol (p. ej., contiene compuestos fenólicos que inhiben la oxidación de las lipoproteínas; v. pág. 235). [Nota: estos antioxidantes están presentes también en las pasas y en el zumo de uvas.] En la figura 27-15 se resumen los efectos de las grasas alimentarias.

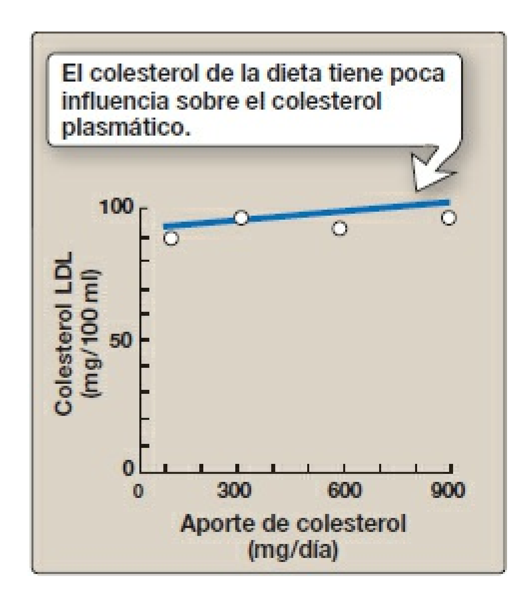


Figura 27-14 Respuesta de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a un aumento en la ingesta de colesterol en la dieta.

TIPO DE GRASA	EFECTOS METABÓLICOS	EFECTOS SOBRE LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES
Ácido graso *trans*	↑ LDL ↓ HDL	↑ Incidencia de cardiopatía coronaria
Ácido graso saturado	↑ LDL Poco efecto sobre las HDL	↑ Incidencia de cardiopatía coronaria; puede aumentar el riesgo de cáncer de colon, próstata
Ácidos grasos monoinsaturados	↓ LDL Mantienen o aumentan las HDL	↓ Incidencia de cardiopatía coronaria
Ácidos grasos poliinsaturados ω-6	↓ LDL ↓ HDL Proporcionan ácido araquidónico, que es un precursor importante de las prostaglandinas y los leucotrienos	↓ Incidencia de cardiopatía coronaria
Ácidos grasos poliinsaturados ω-3	Poco efecto sobre las LDL Poco efecto sobre las HDL Suprimen las arritmias cardíacas, reducen los triacilgliceroles séricos, reducen la tendencia a la trombosis, reducen la presión arterial	↓ Incidencia de cardiopatía coronaria ↓ Riesgo de muerte cardíaca súbita

Figura 27-15 Efectos dietéticos de las grasas. HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

VI. HIDRATOS DE CARBONO DE LA DIETA

El principal papel de los hidratos de carbono de la dieta es proporcionar energía. En

Estados Unidos, la ingesta calórica ha mostrado un aumento modesto desde 1971, pero la incidencia de obesidad ha aumentado de manera notable (v. pág. 349). Durante este mismo período, el consumo de hidratos de carbono ha aumentado de manera significativa (y el consumo de grasas ha disminuido), lo que lleva a algunos observadores a vincular la obesidad con el consumo de hidratos de carbono. Sin embargo, también se ha relacionado la obesidad con estilos de vida crecientemente inactivos y con alimentos ricos en calorías servidos en raciones grandes. Los hidratos de carbono no engordan necesariamente.

A. Clasificación de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbono de la dieta se clasifican en azúcares sencillos (monosacáridos y disacáridos), azúcares complejos (polisacáridos) y fibra.

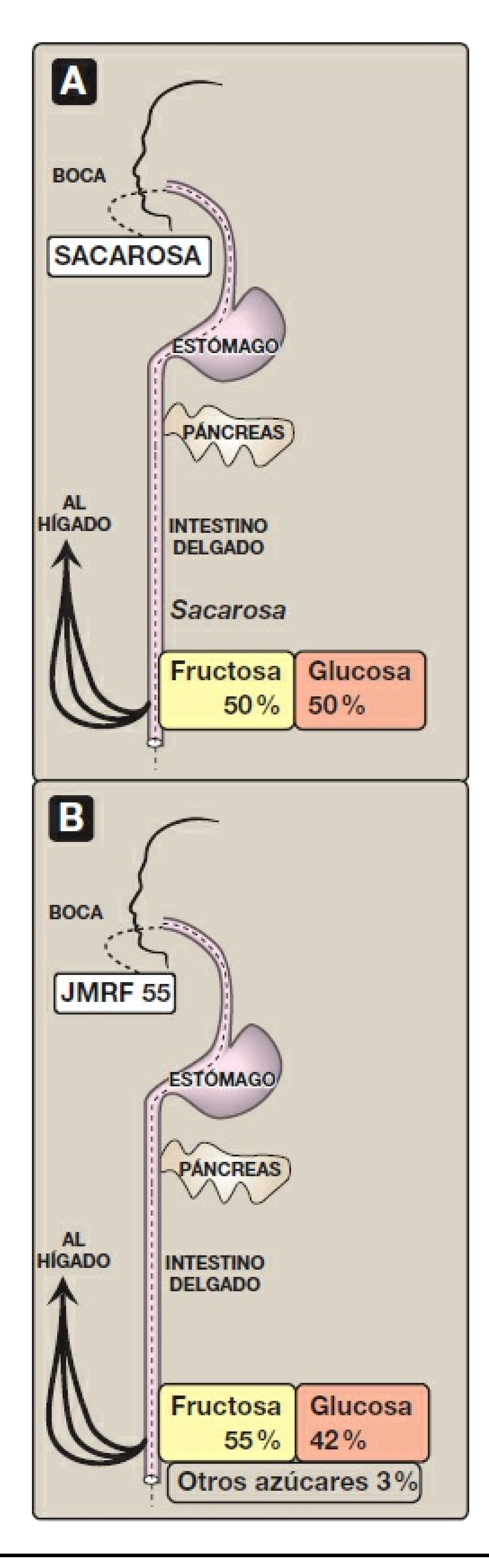


Figura 27-16 La digestión de jarabe de maíz rico en fructosa (JMRF) 55 o la de sacarosa implican la absorción de glucosa y fructosa.

1. **Monosacáridos:** glucosa y fructosa son los principales monosacáridos de los alimentos. La glucosa es abundante en la fruta, el maíz dulce, el jarabe de maíz y la miel. La fructosa libre se encuentra junto con la glucosa libre y la sacarosa en la miel y las frutas (p. ej., las manzanas).

   a. **Jarabe de maíz rico en fructosa:** los jarabes de maíz ricos en fructosa (JMRF) son jarabes de maíz que se han sometido a procesamiento enzimático para convertir su glucosa en fructosa y mezclado luego con jarabe de maíz puro (100 % de glucosa) para obtener la dulzura deseada. En Estados Unidos, el JMFR 55 (que contiene 55 % de fructosa y 42 % de glucosa) se usa comúnmente como sustituto de la sacarosa en bebidas, incluidas las gaseosas, y el JMRF 42 se emplea en alimentos procesados. La composición y el metabolismo del JMRF y la sacarosa son similares; la principal diferencia es que el JMRF se ingiere como una mezcla de monosacáridos (fig. 27-16). En la mayoría de los estudios se ha observado que no existe diferencia significativa entre sacarosa y JMRF en lo relativo a glucemia posprandial o respuesta de insulina. [Nota: el aumento en el consumo de JMRF equivale al aumento de la obesidad, aunque todavía no se ha demostrado una relación causal.]

2. **Disacáridos:** los disacáridos más abundantes son la sacarosa (glucosa + fructosa), la lactosa (glucosa + galactosa) y la maltosa (glucosa + glucosa). La sacarosa es el azúcar de mesa ordinario y es abundante en las melazas y el jarabe de arce. La lactosa es el azúcar principal de la leche. La maltosa es un producto de la digestión enzimática de los polisacáridos, que se encuentra también en cantidades significativas en la cerveza y los licores de malta. El término «azúcar» se refiere a los monosacáridos y los disacáridos. Los «azúcares añadidos» son los azúcares y los jarabes añadidos (como los JMRF) a los alimentos durante su procesamiento o su preparación. [Nota: la fructosa es 1,7 veces más dulce que la sacarosa.]

3. **Polisacáridos:** los hidratos de carbono complejos son los polisacáridos (con mucha más frecuencia polímeros de glucosa) que no tienen sabor dulce. El almidón es un ejemplo de hidrato de carbono complejo que se encuentra en abundancia en las plantas. Las fuentes habituales de almidón son el trigo y otros cereales, las patatas, las legumbres y las verduras.

4. **Fibra:** la fibra alimentaria se define como la suma de hidratos de carbono no digeribles, los hidratos de carbono que no proceden del almidón y la lignina (un polímero no carbohidrato de los alcoholes aromáticos), presentes intactos en las plantas. Por fibra soluble se entiende las partes comestibles de las plantas que resisten la digestión y absorción en el intestino delgado humano, pero que fermentan de manera completa o parcial a ácidos grasos de cadena corta en el intestino grueso por acción de las bacterias. La fibra insoluble atraviesa el tubo digestivo prácticamente intacta. La fibra de la dieta proporciona poca energía, pero tiene diversos efectos beneficiosos, ya que, en primer lugar, proporciona volumen (fig.

27-17); puede absorber más de 10 a 15 veces su propio peso en agua, de modo que aporta líquido a la luz intestinal, aumenta la movilidad del intestino y favorece la defecación normal. La fibra soluble retrasa el vaciado gástrico y puede provocar una sensación de plenitud. Este retraso también causa una reducción de los picos de glucemia después de una comida. En segundo lugar, se ha demostrado hace poco que el consumo de fibra soluble reduce los niveles de colesterol LDL al aumentar la excreción de ácidos biliares e interferir en su absorción (pág. 225). Por ejemplo, las dietas ricas (25 a 50 g/día) en salvado de avena, una fibra soluble, están asociadas con una reducción modesta pero significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular al reducir los niveles de colesterol total y LDL. Por otro lado, las dietas ricas en fibra reducen el riesgo de estreñimiento, hemorroides y diverticulosis. La AA de fibra dietética es de 25 g/día para las mujeres y de 38 g/día para los hombres. Sin embargo, las dietas de la mayor parte de los americanos tienen un contenido en fibra mucho menor, aproximadamente 15 g/día. [Nota: «fibra funcional» es el término utilizado para referirse a la fibra aislada cuyos beneficios para la salud se han demostrado, por ejemplo, en los complementos de fibra que se comercializan. La fibra total es la suma de la fibra de la dieta y la fibra funcional.]

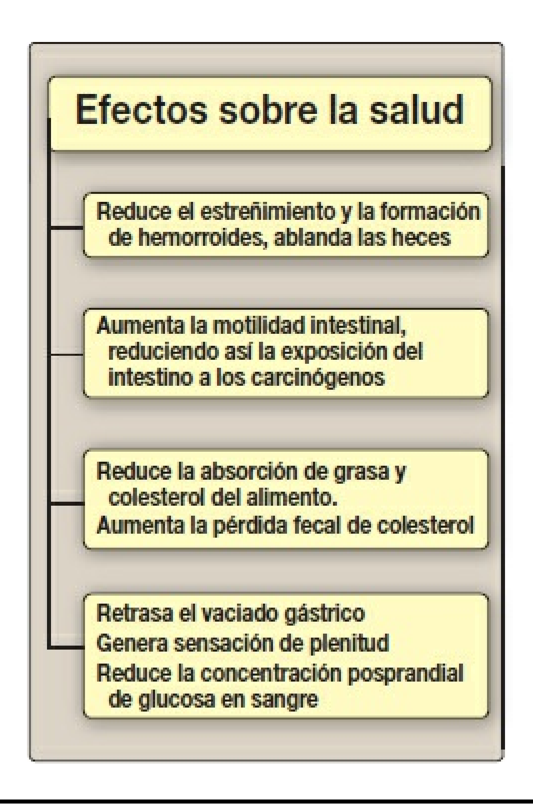


Figura 27-17 Acciones de la fibra de la dieta.

B. Hidratos de carbono del alimento y glucemia

Algunos alimentos que contienen hidratos de carbono producen una elevación rápida de la concentración de glucosa en sangre seguida de un descenso brusco, mientras que otros provocan una elevación gradual seguida de una disminución lenta; es decir,

difieren en su respuesta glucémica (RG). [Nota: la fibra disminuye la RG.] Para cuantificar estas diferencias en las concentraciones posprandiales de glucosa se utiliza el índice glucémico (IG) (fig. 27-18). El IG se define como el área bajo la curva de glucemia observada después de la ingestión de una comida con alimentos ricos en hidratos de carbono, en comparación con el área bajo la curva de glucemia observada después de una comida consistente en la misma cantidad (50 g) de hidratos de carbono en forma de glucosa o de pan blanco. La importancia del IG aún no está clara, aunque hay pruebas que indican que una dieta con un IG bajo mejora el control glucémico en los sujetos con diabetes. Los alimentos con un IG bajo tienden a crear una sensación de saciedad a lo largo de un período más prolongado de tiempo y pueden contribuir a limitar la ingesta calórica. [Nota: el grado en que un tamaño de ración típico de un alimento eleva la glucemia se conoce como su carga glucémica (CG). Un alimento (p. ej., la zanahoria) puede tener alto IG y baja CG.]

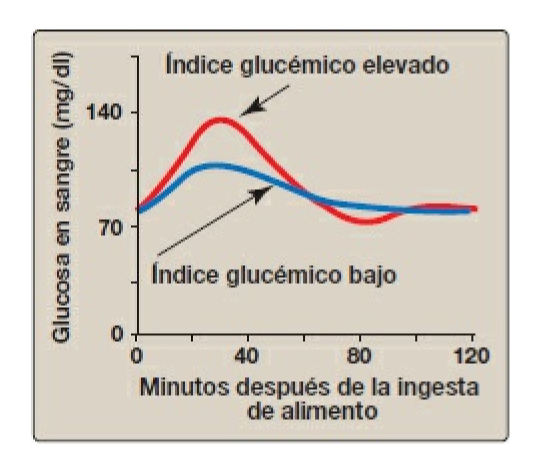


Figura 27-18 Concentraciones de glucosa en sangre después de la ingesta de alimentos con índices glucémicos bajos o elevados.

C. Necesidades de hidratos de carbono

Los hidratos de carbono no son nutrientes esenciales, porque los esqueletos de carbono de la mayoría de los aminoácidos pueden convertirse en glucosa (v. pág. 261). Sin embargo, la ausencia de hidratos de carbono en la dieta induce la producción de cuerpos cetónicos (v. pág. 262) y la degradación de las proteínas del organismo, cuyos aminoácidos constituyentes proporcionan los esqueletos de carbono para la gluconeogénesis (v. pág. 118). La CDR de hidratos de carbono se establece en 130 g/día para los adultos y los niños, en función de la cantidad de glucosa utilizada por los tejidos dependientes de hidratos de carbono, como el cerebro y los eritrocitos. Sin embargo, este nivel de ingesta suele superarse para satisfacer las necesidades energéticas. Los adultos deben consumir de un 45 % a un 65 % de sus calorías totales en forma de hidratos de carbono. Se recomienda que el azúcar añadido no represente más del 25 % de la energía total debido a la posibilidad de que desplace de la dieta a los alimentos ricos en nutrientes, induciendo posiblemente carencias de ciertos micronutrientes.

D. Azúcares simples y enfermedad

No hay pruebas directas de que el consumo de azúcares simples sea peligroso. En contra de la opinión popular, las dietas ricas en sacarosa no inducen diabetes ni hipoglucemia. También en contra de la creencia popular, los hidratos de carbono no son compuestos inherentemente «engordadores». Producen 4 kcal/g (lo mismo que las proteínas y menos de la mitad que las grasas; v. fig. 27-5) y sólo inducen la síntesis de grasas cuando se consumen en exceso y más allá de las necesidades energéticas del organismo. En cambio, sí hay una asociación entre el consumo de sacarosa y la caries dental, en particular si no se realiza un tratamiento con flúor.

VII. PROTEÍNAS DE LA DIETA

Los seres humanos no necesitan una cantidad concreta de proteínas alimentarias *per se,* pero las proteínas de los alimentos proporcionan aminoácidos esenciales (v. fig. 20-2, pág. 262). Nueve de los 20 aminoácidos necesarios para la síntesis de las proteínas del organismo son esenciales (es decir, no pueden ser sintetizados en los seres humanos).

A. Calidad de las proteínas

La calidad de una proteína alimentaria se mide por su capacidad para proporcionar los aminoácidos esenciales necesarios para el mantenimiento de los tejidos. La mayoría de las agencias gubernamentales han adoptado la puntuación de digestibilidad de las proteínas corregida para los aminoácidos (PDCAAS, *protein digestibility-corrected amino acid scoring*) como el patrón por medio del cual evaluar la calidad de las proteínas. Esta puntuación se basa en el perfil de aminoácidos esenciales (tras corrección) y la digestibilidad de la proteína. La mayor puntuación posible según estas directrices es 1,00. Esta puntuación de aminoácidos proporciona un método para equilibrar los aportes de proteínas de peor calidad con proteínas de gran calidad en el alimento.

Fuente	Valor de PDCAAS
Proteínas animales	
Huevos	1,00
Proteínas de la leche	1,00
Vaca/aves/pescado	0,82-0,92
Gelatina	0,08
Proteínas vegetales	
Proteína de soja	1,00
Judías	0,68
Pan de trigo completo	0,40

Figura 27-19 Calidad relativa de algunas proteínas habituales de la dieta. PDCAAS, puntuación de digestibilidad de las proteínas corregida para los aminoácidos.

1. **Proteínas de origen animal:** las proteínas de origen animal (carne de vaca, aves,

leche y pescado) tienen una elevada calidad porque contienen todos los aminoácidos esenciales en proporciones similares a las necesarias para la síntesis de las proteínas de los tejidos humanos (fig. 27-19) y se digieren más fácilmente. [Nota: la gelatina preparada a partir del colágeno animal es una excepción. Tiene poco valor biológico como consecuencia de su escaso contenido en diversos aminoácidos esenciales.]

2. **Proteínas de origen vegetal:** las proteínas de origen vegetal tienen una menor calidad que las proteínas de origen animal. Sin embargo, proteínas de diferentes fuentes vegetales pueden combinarse de tal modo que el resultado sea equivalente en valor nutricional a la proteína animal. Por ejemplo, el trigo (con escaso contenido en lisina pero rico en metionina) puede combinarse con las judías (pobres en metionina pero ricas en lisina), para producir un valor biológico mejorado. Por tanto, el resultado de comer alimentos con diferentes aminoácidos durante el mismo día puede ser una combinación con un valor biológico superior que cualquiera de las proteínas componentes (fig. 27-20). [Nota: las proteínas animales también pueden complementar el valor biológico de las proteínas vegetales.]

B. Equilibrio de nitrógeno

Se produce equilibrio de nitrógeno cuando la cantidad de nitrógeno consumido es igual a la de nitrógeno excretado en la orina (principalmente como nitrógeno ureico de la orina, o UUN [del inglés *ureic urine nitrogen*]), el sudor y las heces. La mayoría de los adultos sanos están en una situación de equilibrio de nitrógeno.

1. **Balance de nitrógeno positivo:** esta situación se produce cuando la ingesta de nitrógeno supera su excreción, y se observa cuando hay crecimiento de tejidos, por ejemplo en la infancia, durante un embarazo o la recuperación de una enfermedad que haya causado un gran adelgazamiento.

2. **Balance de nitrógeno negativo:** esta situación se produce cuando la pérdida de nitrógeno es mayor que su ingesta, y se asocia con un aporte de proteína alimentaria insuficiente, falta de algún aminoácido esencial o en situaciones de estrés fisiológico debidas a traumatismos, quemaduras, enfermedades u operaciones.

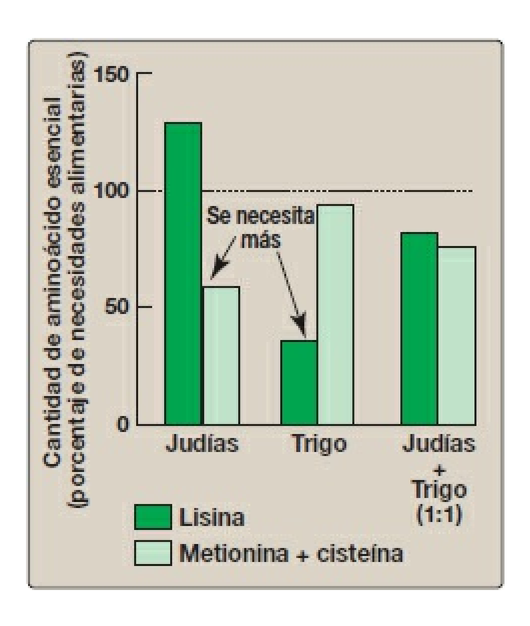


Figura 27-20 La combinación de dos proteínas incompletas que tienen carencias de aminoácidos complementarias produce una mezcla con un valor biológico más elevado.

El equilibrio de nitrógeno (N) puede determinarse mediante la fórmula: equilibrio de N = aporte proteínico de N (g/24 h) – (UUN + 4 g), donde 4 g da cuenta de la pérdida urinaria en forma distinta de UUN más pérdida en la piel y las heces. Por otro lado, el equilibrio proteínico = aporte de proteínas (g/24 h) – [(UUN + 4 g) × 6,25] puede utilizarse porque en 1 g de proteína hay de media 6,25 g de N.

C. Necesidades proteicas para los seres humanos

La cantidad de proteína necesaria en la dieta varía en función de su valor biológico. Cuanto mayor sea la proporción de proteína animal incluida en la dieta, menor es la proteína necesaria. Se ha calculado una CDR de proteínas (para las proteínas de valor biológico mixto) de 0,8 g/kg de peso corporal para los adultos, o alrededor de 56 g de proteína para una persona que pese 70 kg. Las personas que realizan un ejercicio muy intenso de manera regular pueden beneficiarse de un aporte extra de proteína para mantener la masa muscular; para los deportistas, la ingesta recomendada diaria es de alrededor de 1 g/kg. Las mujeres embarazadas o lactantes necesitan hasta 30 g/día añadidos a sus necesidades basales. Para poder hacer frente al crecimiento, los niños deben consumir 2 g/kg al día.

CARACTERÍSTICA	KWASHIORKOR	MARASMO
Peso para la edad (% del esperado)	60-80	<60
Peso para la estatura	Normal o menor	Mucho menor
Edema	Presente	Ausente
Estado de ánimo	Irritable cuando se le carga; apático cuando se le deja	Alerta, irritable
Apetito	Deficiente	Bueno

Figura 27-21 Características de la desnutrición proteinoenergética en niños.

1. **Consumo de un exceso de proteínas:** consumir más proteínas de la CDR no aporta ninguna ventaja fisiológica. La proteína consumida por encima de las necesidades del organismo es desaminada y los esqueletos de carbono resultantes se metabolizan para proporcionar energía o acetil-coenzima A para la síntesis de ácidos grasos. Cuando el exceso de proteína es eliminado del organismo en forma de nitrógeno urinario suele ir acompañado de un aumento del calcio urinario, de modo que aumenta el riesgo de nefrolitiasis y osteoporosis.

2. **Efecto ahorrador de proteínas de los hidratos de carbono:** en las necesidades proteicas de la dieta influye el contenido de hidratos de carbono de ésta. Cuando la ingesta de hidratos de carbono es baja, los aminoácidos son desaminados con objeto de proporcionar esqueletos de carbono para la síntesis de la glucosa que el sistema nervioso central necesita como combustible. Si la ingesta de hidratos de carbono es inferior a 130 g/día se metabolizan cantidades sustanciales de proteínas para proporcionar precursores de la gluconeogénesis. Por consiguiente, se considera que los hidratos de carbono son «ahorradores de proteínas» porque permiten la utilización de aminoácidos para la reparación y el mantenimiento de las proteínas tisulares antes que para la gluconeogénesis.

D. Desnutrición proteinoenergética (proteicocalórica)

En los países desarrollados, la desnutrición proteinoenergética (DPE) se observa con mayor frecuencia en los pacientes con afecciones que reducen el apetito o el modo en que los nutrientes se digieren o absorben, o en pacientes hospitalizados con un traumatismo importante o infección. [Nota: estos pacientes son muy catabólicos y requieren a menudo una administración intravenosa (parenteral) o a través de sonda (enteral) de nutrientes.] La DPE también puede verse en niños o ancianos con alimentación deficiente. En los países en vías de desarrollo, una ingesta deficiente de proteínas y/o de energía es la causa principal de DPE. Las personas afectadas muestran gran variedad de síntomas, entre ellos una depresión del sistema inmunitario asociada a la reducción de la capacidad para resistir la infección. La muerte como consecuencia de una infección secundaria es frecuente. La DPE constituye un espectro de la desnutrición y existen dos formas extremas de kwashiorkor y marasmo (fig. 27-21).

1. **Kwashiorkor:** el kwashiorkor se produce cuando la privación proteica es relativamente mayor que la reducción de calorías totales. La privación de proteínas está asociada con una grave disminución de la síntesis de proteínas viscerales. A menudo se observa kwashiorkor, en países en vías de desarrollo, en niños después del destete, a la edad aproximada de 1 año, cuando su dieta pasa a consistir predominantemente en hidratos de carbono. Los síntomas típicos son: interrupción del crecimiento, lesiones cutáneas, pelo despigmentado, anorexia, hígado graso que aumenta de tamaño, edema y reducción de la concentración plasmática de

albúmina. El edema se produce como consecuencia de la falta de proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) adecuadas para mantener la distribución del agua entre la sangre y los tejidos. El edema puede enmascarar la pérdida de masa muscular. Por lo tanto, la desnutrición crónica se refleja en la concentración de albúmina en suero. [Nota: puesto que el aporte calórico procedente de los hidratos de carbono puede ser suficiente, la concentración de insulina suprime la lipólisis y la proteólisis. El kwashiorkor es una desnutrición inadaptada.]

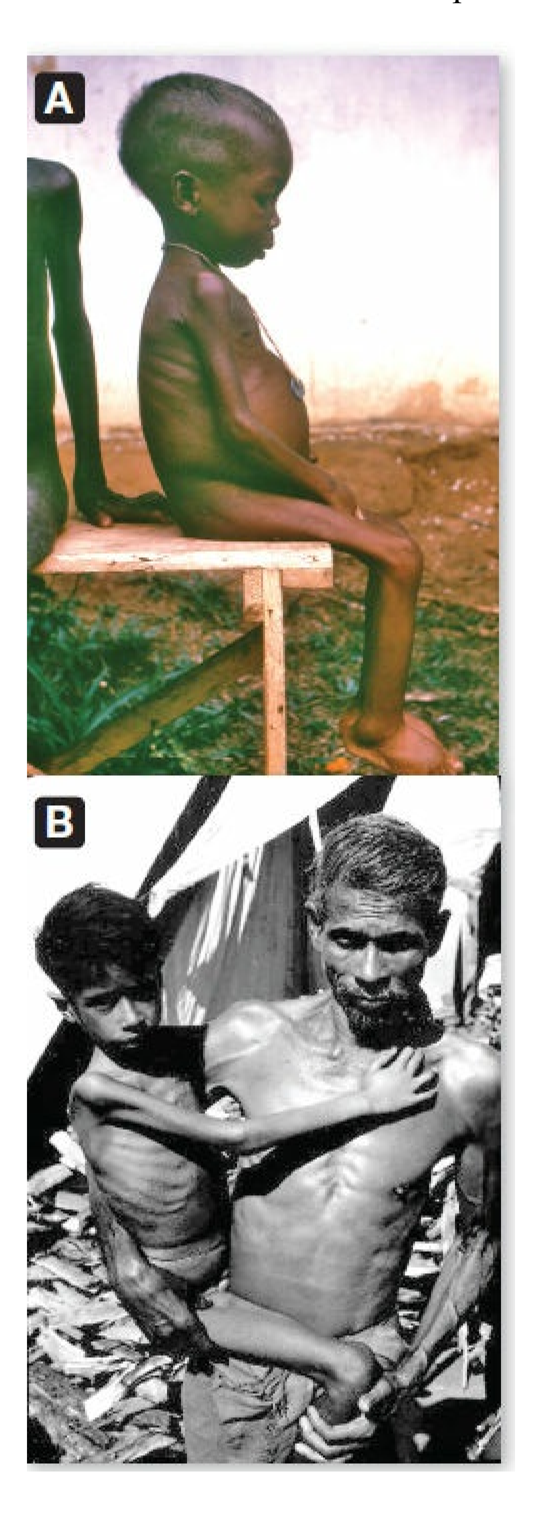


Figura 27-22 A. Niño apático con kwashiorkor. Obsérvese el edema abdominal. **B.** Niño que sufre marasmo.

La caquexia, un trastorno consuntivo que se caracteriza por pérdida del apetito y atrofia muscular (con o sin aumento de la lipólisis) que no puede invertirse con apoyo nutricional convencional, se observa en numerosas enfermedades crónicas, tales como cáncer, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal. Se relaciona con disminución de la tolerancia al tratamiento y de la respuesta y menor supervivencia.

2. **Marasmo:** el marasmo se produce cuando la privación de calorías es relativamente mayor que la reducción de proteínas. Normalmente se observa, en países en vías de desarrollo, en niños menores de 1 año cuando la leche materna está complementada con gachas (atoles) en agua de cereales nativos, que suelen ser deficitarias en proteínas y calorías. Los síntomas típicos son interrupción del crecimiento, agotamiento muscular extremo y pérdida de grasa subcutánea (caquexia), debilidad y anemia (fig. 27-22). Las individuos afectados de marasmo no muestran el edema observado en el kwashiorkor.

VIII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Las **cantidades alimentarias de referencia (CAR)** proporcionan un cálculo de la cantidad necesaria de nutrientes para prevenir las carencias y mantener la salud y el crecimiento óptimos. Consta de las **necesidades medias estimadas (NME),** el nivel de aporte diario medio de nutrientes que se estima necesario para satisfacer las necesidades del 50 % de los individuos sanos en una etapa vital (edad) y un sexo concretos; la **cantidad diaria recomendada (CDR)** es el nivel de aporte alimentario diario medio que basta para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todos (97 % a 98 %) los individuos en una etapa de la vida y sexo concretos; el **aporte adecuado (AA)** que se establece como una CDR cuando no se dispone de pruebas científicas suficientes para calcular dicha cantidad, y el **límite superior de ingesta tolerable (LS),** el mayor nivel de ingesta diaria media de nutrientes que probablemente no se asocie a un riesgo de efectos adversos para la salud en la mayoría de los individuos en la población general. La energía generada por el metabolismo de los **macronutrientes** se utiliza para que se produzcan en el organismo tres procesos que requieren energía: la **tasa metabólica en reposo,** la **actividad física y** el **efecto térmico del alimento.** Los **intervalos aceptables de distribución de macronutrientes (IADM)** se definen como los intervalos de aporte de un nutriente concreto asociados con un menor riesgo de enfermedad crónica que a la vez proporcionan cantidades adecuadas de nutrientes esenciales. Los adultos deben consumir un **45 % a 65 %** de sus **calorías totales** en forma de **hidratos de carbono,** un **20 % a 35 %** en forma de **grasas** y un **10 % a 35 %** en

forma de **proteínas** (fig. 27-23). Niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) provocan un mayor riesgo de **enfermedad cardiovascular.** Por el contrario, niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han asociado con un menor riesgo de cardiopatía. El tratamiento dietético o farmacológico de la **hipercolesterolemia** reduce con eficacia el colesterol LDL, aumenta el colesterol HDL y reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares. El consumo de **grasas saturadas** está fuertemente asociado con niveles elevados de colesterol plasmático total y colesterol LDL. Cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados en la dieta, las **grasas monoinsaturadas** reducen el colesterol plasmático total y el colesterol LDL, pero mantienen o aumentan el HDL. El consumo de grasas que contienen **ácidos grasos poliinsaturados** ω **-6** reduce el colesterol LDL plasmático, pero también el HDL, que protege contra las coronariopatías. Las **grasas poliinsaturadas** ω **-3** de la dieta suprimen las arritmias cardíacas y reducen los triacilgliceroles séricos, reducen la tendencia a la trombosis y disminuyen de manera sustancial el riesgo de mortalidad cardiovascular. Los **hidratos de carbono** proporcionan **energía** y **fibra** a la dieta. Cuando se consumen como parte de una dieta en la cual la ingesta de calorías es igual al gasto de energía, no promueven la obesidad. Las **proteínas** de la dieta proporcionan **aminoácidos esenciales.** La **calidad de la proteína** se mide por su capacidad para proporcionar los aminoácidos esenciales necesarios para el mantenimiento de los tejidos. Las proteínas de origen animal, en general, tienen una proteína de mayor calidad que la procedente de las plantas. Sin embargo, proteínas de diferentes fuentes vegetales pueden combinarse de tal modo que el resultado sea equivalente en valor nutricional a una proteína animal. El **balance de nitrógeno es positivo** cuando la ingesta de nitrógeno supera su excreción. Esta situación se observa cuando hay crecimiento de los tejidos, por ejemplo en la infancia, durante el embarazo o durante la recuperación de una enfermedad. Un **balance de nitrógeno negativo** se asocia a pérdidas de nitrógeno mayores que su aporte, en situaciones de aporte insuficiente de proteínas de la dieta, falta de algún aminoácido esencial o en casos de estrés fisiológico debido a traumatismo, quemaduras, una enfermedad o una operación quirúrgica. El **kwashiorkor** tiene lugar cuando la carencia proteínica es relativamente mayor que la reducción de calorías totales. Se caracteriza por edema. El marasmo tiene lugar cuando la carencia de calorías es relativamente mayor que la reducción de proteínas. Ambas son formas extremas de desnutrición proteinoenergética.

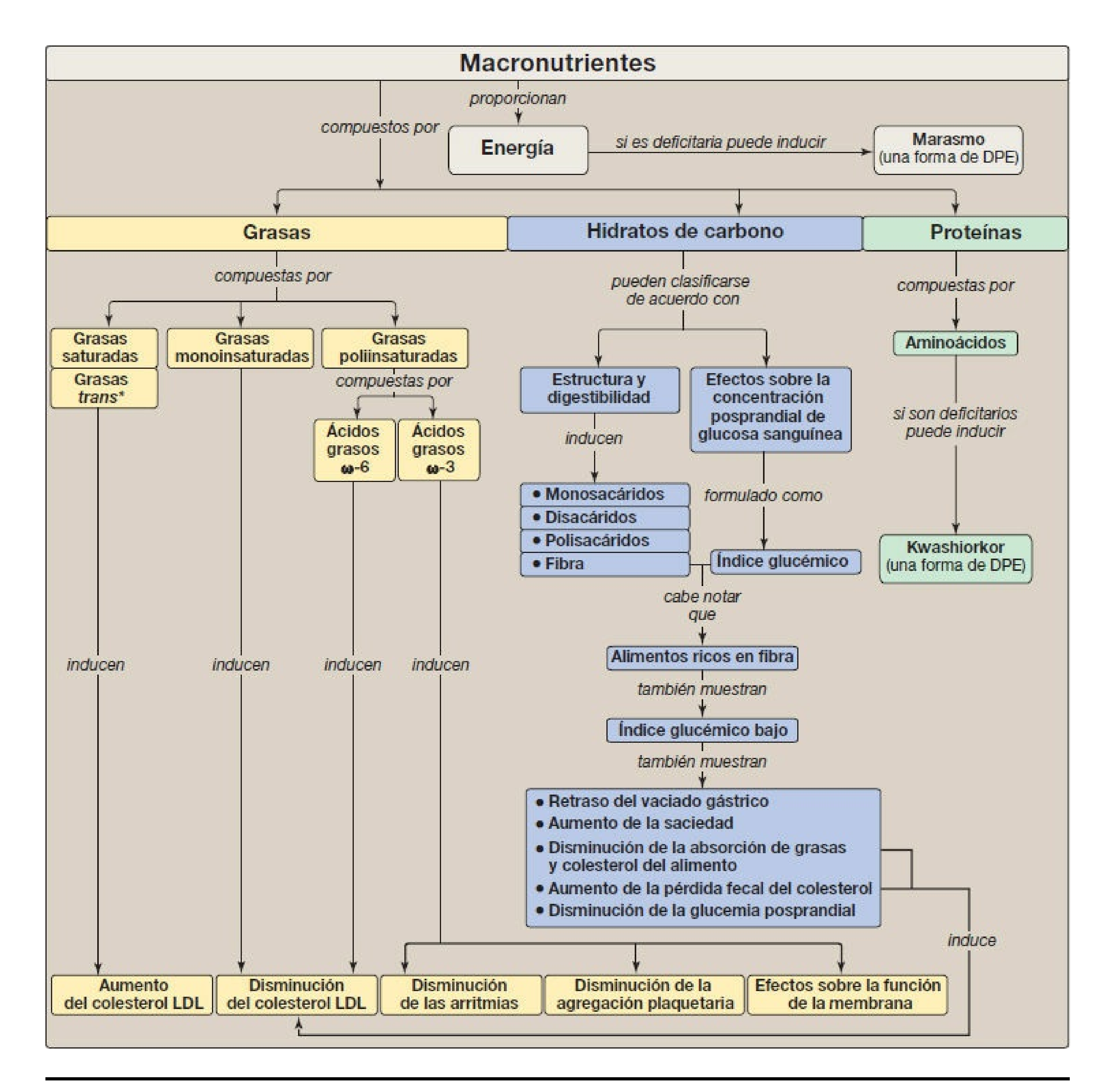


Figura 27-23 Mapa conceptual de los macronutrientes. *Nota: Los ácidos grasos *trans* se clasifican químicamente como insaturados. C, colesterol; DPE, desnutrición proteinoenergética; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.



27.1 Para el niño que aparece a la derecha, ¿cuál de las afirmaciones es cierta y corrobora un diagnóstico de kwashiorkor? El niño:

A. Aparece rollizo debido al aumento de los depósitos de grasa en el tejido adiposo.
B. Muestra edema abdominal y periférico.
C. Tiene una concentración de albúmina sé-rica por encima de la normal.
D. Presenta notable disminución de peso para la estatura.

Respuesta correcta = B. El kwashiorkor es causado por ingesta proteica deficiente en presencia de consumo aceptable a normal de energía (calorías). Entre los datos típicos en un paciente con kwashiorkor se incluyen edema abdominal y periférico (nótese la tumefacción de estómago y piernas) por disminución de la concentración sérica de albúmina. Los depósitos de grasa corporal se han agotado, aunque el peso con respecto a la estatura puede ser normal. El tratamiento incluye una dieta apropiada en calorías y proteínas.

27.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativa a los lípidos alimentarios es correcta?

A. El aceite de coco es abundante en grasas monoinsaturadas y el aceite de oliva en grasas saturadas.
B. Los ácidos grasos que contienen dobles enlaces *trans,* a diferencia de lo que ocurre en isómeros *cis,* aumentan la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
C. Los ácidos grasos poliinsaturados linoleico y linolénico son componentes esenciales.
D. Los triacilgliceroles obtenidos de las plantas contienen menos ácidos grasos insaturados que los procedentes de animales.

Respuesta correcta = C. El ser humano no puede sintetizar los ácidos grasos linoleico y linolénico. Por consiguiente, estos ácidos grasos son esenciales en la

dieta. El aceite de coco es abundante en grasas saturadas y el de oliva en monoinsaturadas. Los ácidos grasos *trans* aumentan la concentración plasmática de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, no el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Los triacilgliceroles obtenidos a partir de las plantas suelen contener más ácidos grasos insaturados que los de los animales.

27.3 Si un varón de 70 kg de peso consume una media diaria de 275 g de hidratos de carbono, 75 g de proteínas y 65 g de grasas, ¿cuál de las siguientes conclusiones es razonable extraer?

A. Alrededor del 20% de las calorías procede de las grasas.

B. La dieta contiene una cantidad suficiente de fibra.

C. El individuo está en situación de equilibrio de nitrógeno.

D. Las proporciones de hidratos de carbono, proteínas y grasas de la dieta coinciden con las recomendaciones actuales.

E. La ingesta de energía total por día es de unas 3 000 kcal.

Respuesta correcta = D. La ingesta de energía total es (275 g de hidratos de carbono × 4 kcal/g) + (75 g de proteínas × 4 kcal/g) + 65 g de grasa × 9 kcal/g) = 1 100 + 300 + 585 = 1 985 kcal totales/día. El porcentaje de calorías procedente de los hidratos de carbono es 1 100/1 985 = 55; el procedente de las proteínas es 300/1 985 = 15, y el procedente de las grasas es de 585/1 985 = 30. Estos porcentajes están muy cerca de las recomendaciones actuales. La cantidad de fibra o el balance de nitrógeno no pueden deducirse a partir de los datos presentados. Si la proteína es de bajo valor biológico, es posible que el balance de nitrógeno sea negativo.

Para las preguntas 27.4 y 27.5:

Un varón sedentario de 50 años de edad que pesa 80 kg solicita una exploración. Niega que tenga problemas de salud. Los análisis sistemáticos de sangre no son dignos de mención salvo por el colesterol plasmático total, que es de 295 mg/dl (el valor de referencia es inferior a 200 mg). El paciente rechaza el tratamiento farmacológico para su hipercolesterolemia. El análisis de lo que comenta que toma durante 1 día es el siguiente:

Kilocalorías	3 475 kcal	Fibra	6 g
Proteínas	102 g	Colesterol	822 mg
Hidratos de carbono	383 g	Grasa saturada	69 g
		Grasa total	165 g

27.4 ¿La disminución de cuál de los siguientes elementos tendrá mayor efecto sobre la reducción del colesterol plasmático del paciente?

A. Hidrato de carbono

B. Colesterol
C. Fibra
D. Grasa monoinsaturada
E. Grasa poliinsaturada
F. Grasa saturada

Respuesta correcta = F. La ingesta de grasa saturada influye en gran manera en el colesterol plasmático en esta dieta. El paciente está consumiendo una dieta rica en grasas y en calorías y el 40 % es saturada. Las recomendaciones dietéticas más importantes son: reducir la ingesta de calorías totales, sustituir las grasas saturadas por grasas mono- y poliinsaturadas y aumentar la fibra alimentaria. Una disminución del colesterol de la dieta sería útil, pero no es un objetivo principal.

27.5 ¿Qué es necesario saber para calcular el gasto total de energía del paciente?

El gasto basal de energía (valor calculado de la tasa metabólica en reposo/h x 24 h) y un factor de actividad (FA) basado en el tipo y la duración de las actividades físicas son variables necesarias. Debería añadirse un 10 % adicional para explicar el efecto térmico de los alimentos. Obsérvese que si el paciente fuera hospitalizado, debería incluirse un factor de lesión (FL) en el cálculo y debería modificarse el FA. Existen tablas de FA y FL.

Vitaminas

28

I. VISIÓN GENERAL

Las vitaminas son compuestos orgánicos no relacionados químicamente que no pueden ser sintetizados en cantidades adecuadas por los seres humanos y que, por consiguiente, deben suministrarse en la dieta. Nueve vitaminas (ácido fólico, cobalamina, ácido ascórbico, piridoxina, tiamina, niacina, riboflavina, biotina y ácido pantoténico) se clasifican como hidrosolubles. Dado que se excretan fácilmente en la orina, la toxicidad es poco frecuente. Sin embargo, pueden producirse carencias con rapidez. Cuatro vitaminas (A, D, K y E) se denominan liposolubles (fig. 28-1). Las vitaminas son liberadas, absorbidas y transportadas (en quilomicrones) con las grasas de los alimentos. No se excretan fácilmente y se almacenan cantidades significativas en el hígado y en el tejido adiposo. De hecho, el consumo de vitaminas A y D por encima de las cantidades alimentarias de referencia puede inducir acumulación de cantidades tóxicas de estos compuestos. Las vitaminas se necesitan para realizar funciones celulares específicas. Por ejemplo, muchas de las hidrosolubles son precursores de coenzimas para las enzimas del metabolismo intermediario. Al contrario que las vitaminas hidrosolubles, sólo una vitamina liposoluble (la vitamina K) tiene función de coenzima.

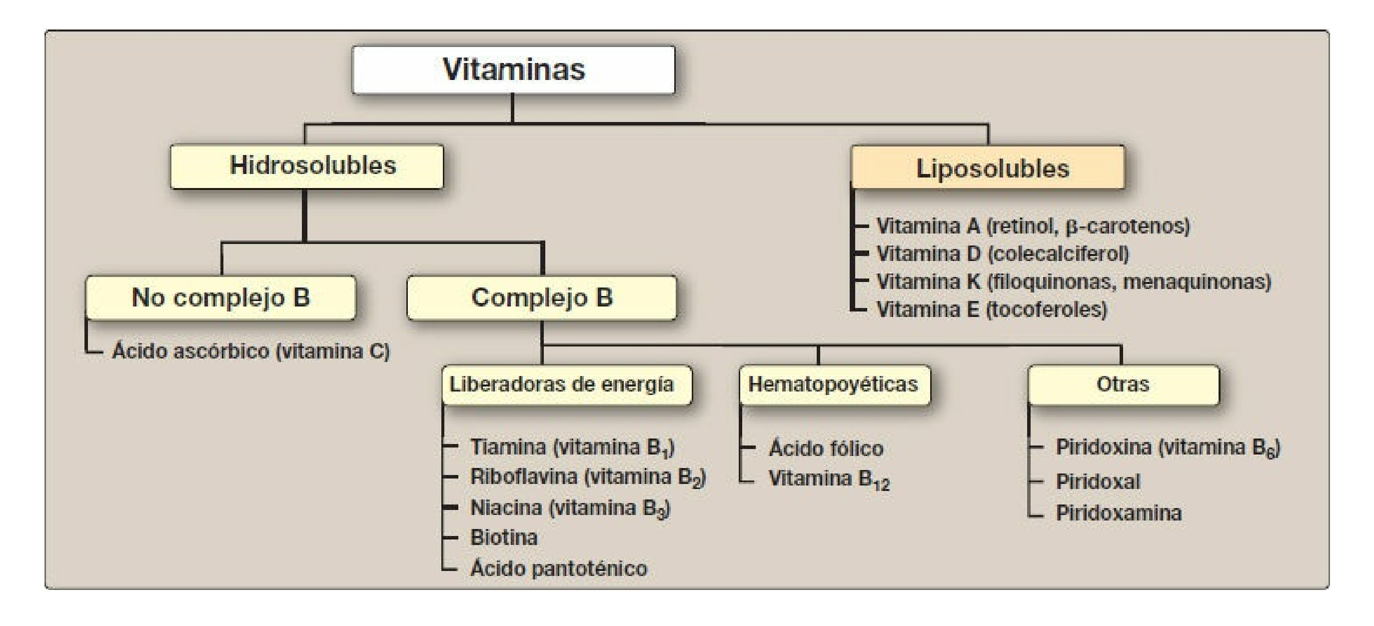


Figura 28-1 Clasificación de las vitaminas.

II. ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico (o folato), que desempeña un papel clave en el metabolismo de las

unidades monocarbonadas, es esencial para la biosíntesis de diversos compuestos. La carencia de ácido fólico es probablemente la carencia vitamínica más común en Estados Unidos, en particular entre las mujeres embarazadas y los alcohólicos. [Nota: las verduras de hoja grande y de color verde oscuro constituyen una buena fuente de ácido fólico.]

A. Función del ácido fólico

El tetrahidrofolato (THF), la forma coenzimática y reducida del folato, recibe unidades de un carbono de donantes como la serina, la glicina y la histidina, y los transfiere a productos intermedios en la síntesis de aminoácidos, purinas y monofosfato de timidina (TMP), una pirimidina que se encuentra en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (fig. 28-3).

B. Anemias nutricionales

La anemia es un estado en el cual la sangre tiene una concentración de hemoglobina inferior a la normal, lo que provoca una menor capacidad para transportar oxígeno. Las anemias nutricionales (es decir, las causadas por aporte inadecuado de uno o más nutrientes esenciales) pueden clasificarse de acuerdo con el tamaño de los eritrocitos o el volumen corpuscular medio (VCM) observados en la persona (fig. 28-2). La anemia microcítica (VCM por debajo de lo normal), causada por falta de hierro, es la forma más común de anemia nutricional. La segunda categoría principal de anemia nutricional, la macrocítica (VCM por encima de lo normal), es consecuencia de una carencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}. [Nota: estas anemias macrocíticas se denominan habitualmente megaloblásticas porque la carencia de una de las vitaminas (o ambas) provoca acumulación de precursores inmaduros grandes de los eritrocitos en la médula ósea y en la sangre, conocidos como megaloblastos.]

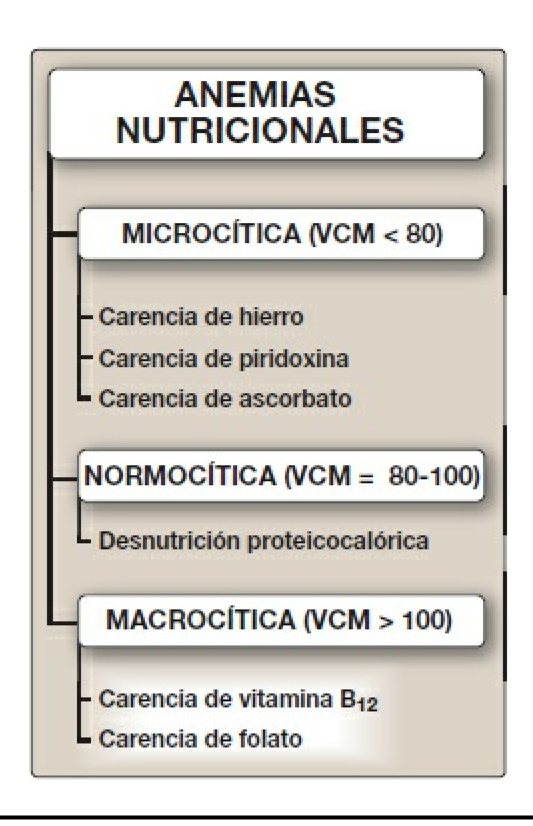


Figura 28-2 Clasificación de las anemias nutricionales por tamaño celular. El volumen corpuscular medio (VCM) normal en las personas mayores de 18 años está comprendido entre 80 μm^3 y 100 μm^3. [Nota: también se observa anemia microcítica en la intoxicación por plomo.]

1. **Folato y anemia:** pueden producirse niveles séricos insuficientes de folato por un aumento en la demanda (p. ej., embarazo y lactancia), por malabsorción causada por una enfermedad del intestino delgado, alcoholismo o tratamiento con fármacos (p. ej., metotrexato) inhibidores de la *dihidrofolato reductasa* (fig. 28-3). Una dieta exenta de folato puede provocar carencia en unas pocas semanas. El resultado principal de la carencia de ácido fólico es la anemia megaloblástica (fig. 28-4), causada por una reducción de la síntesis de purinas y de TMP, que induce una incapacidad de las células (incluidas precursoras de eritrocitos) para sintetizar ADN y, por tanto, una incapacidad para dividirse.

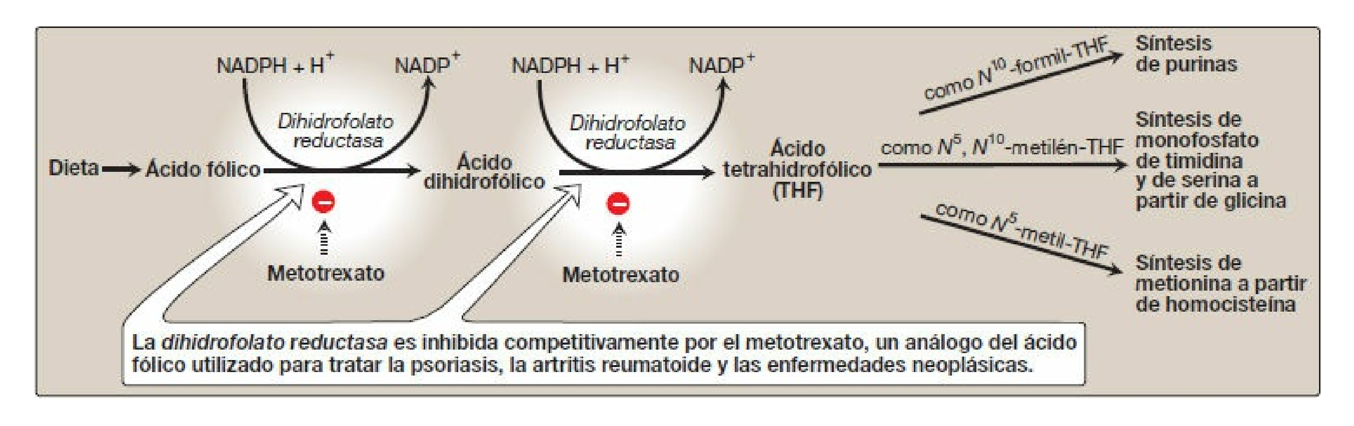


Figura 28-3 Producción y uso de tetrahidrofolato. NADP (H), dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina.

2. **El folato y los defectos del tubo neural en el feto:** la espina bífida y la anencefalia, los defectos del tubo neural más comunes, afectan a aproximadamente 3 000 embarazos al año en Estados Unidos. Se ha demostrado que el aporte de complementos de ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre reduce de manera significativa dichos defectos. Por consiguiente, se aconseja a todas las mujeres en edad fértil que consuman 0,4 mg/día de ácido fólico para reducir el riesgo de tener un embarazo afectado por un defecto del tubo neural, y diez veces dicha cantidad en caso de afectación en un embarazo previo. El aporte de folato deber ser el adecuado en el momento de la concepción, porque es en las primeras semanas de la vida fetal cuando se produce el desarrollo crucial dependiente de folato, en un momento en el que muchas mujeres todavía no saben que están embarazadas. En 1998, la Food and Drug Administration autorizó la adición de ácido fólico a los cereales enriquecidos, lo que proporciona un complemento alimentario de alrededor de 0,1 mg/día. Se calcula que gracias a este aporte complementario el 50 % de las mujeres en edad reproductora pueden recibir unos 0,4 mg de folato de cualquier fuente. [Nota: los complementos de folato a dosis altas pueden ocultar los síntomas de la carencia de vitamina B_{12} (v. recuadro en azul más adelante) y en la mayoría de los adultos no se recomienda.]

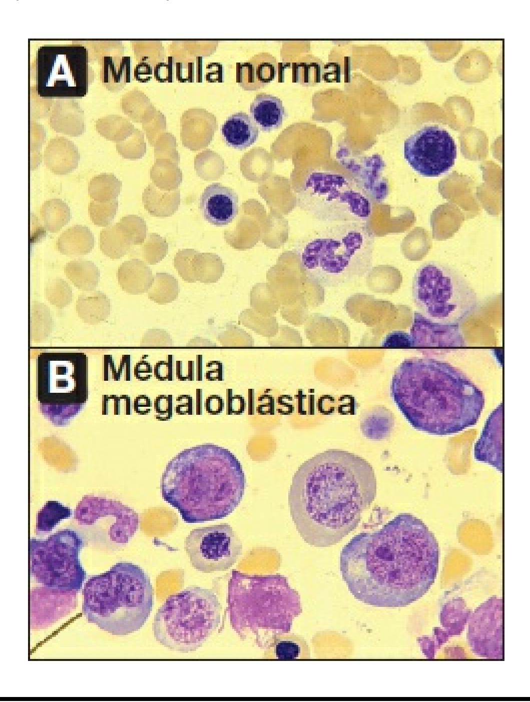


Figura 28-4 Histología de la médula ósea en personas sanas y con carencia de folato.

III. COBALAMINA (VITAMINA B_{12})

Los seres humanos necesitan vitamina B_{12} para dos reacciones enzimáticas esenciales: la remetilación de la homocisteína (Hcy) a metionina y la isomerización de la metilmalonil-coenzima A (metilmalonil-CoA) producida durante la degradación de algunos

aminoácidos (isoleucina, valina, treonina y metionina) y de los ácidos grasos (AG) con números impares de átomos de carbono (fig. 28-5). Cuando hay carencia de cobalamina, se acumulan AG (ramificados) inusuales que se incorporan a las membranas celulares, entre ellas las del sistema nervioso central (SNC). Esto puede explicar algunas de las manifestaciones neurológicas de la carencia de vitamina B_{12}.[Nota: en la remetilación de la Hcy también se requiere ácido fólico (en forma de N^5-metil-THF). Así pues, la carencia de vitamina B_{12} o de folato eleva la concentración de la Hcy.]

A. Estructura de la cobalamina y sus formas coenzimáticas

La cobalamina contiene un sistema de anillos de corrina parecido al anillo de porfirina del grupo hemo (v. pág. 280), aunque se diferencia en que dos de los anillos pirrólicos están unidos directamente, no a través de un puente de meteno. El cobalto se mantiene en el centro del anillo de corrina gracias a cuatro enlaces de coordinación de los nitrógenos de los grupos pirrol. El resto de enlaces de coordinación se establecen con el nitrógeno del 5,6-dimetilbenzimidazol, y en las preparaciones comerciales de la vitamina en forma de cianocobalamina con el cianuro (fig. 28-6). Las formas coenzimáticas fisiológicas de la cobalamina son la 5’-desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina, en la cual el cianuro es sustituido por la 5’-desoxiadenosina o un grupo metilo, respectivamente (v. fig. 28-6).

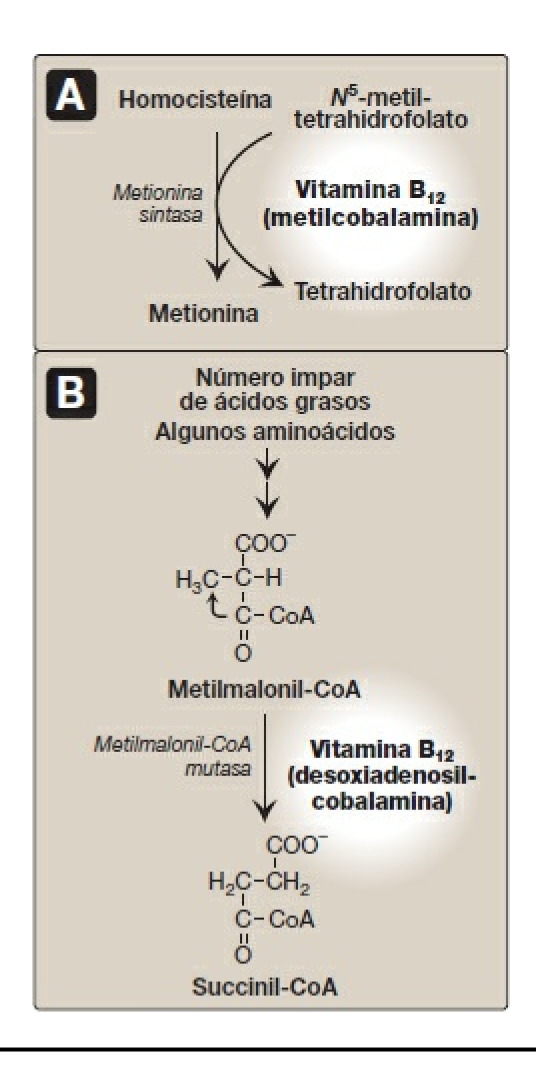


Figura 28-5 Reacciones que requieren las formas coenzimáticas de la vitamina B_{12}. CoA, coenzima A.

B. Distribución de la cobalamina

La vitamina B_{12} es sintetizada únicamente por microorganismos; no está presente en las plantas. Los animales obtienen la vitamina preformada de su flora bacteriana natural o tomando alimentos procedentes de otros animales. La cobalamina está presente en cantidades apreciables en el hígado, carnes rojas, pescado, huevos, productos lácteos y cereales enriquecidos.

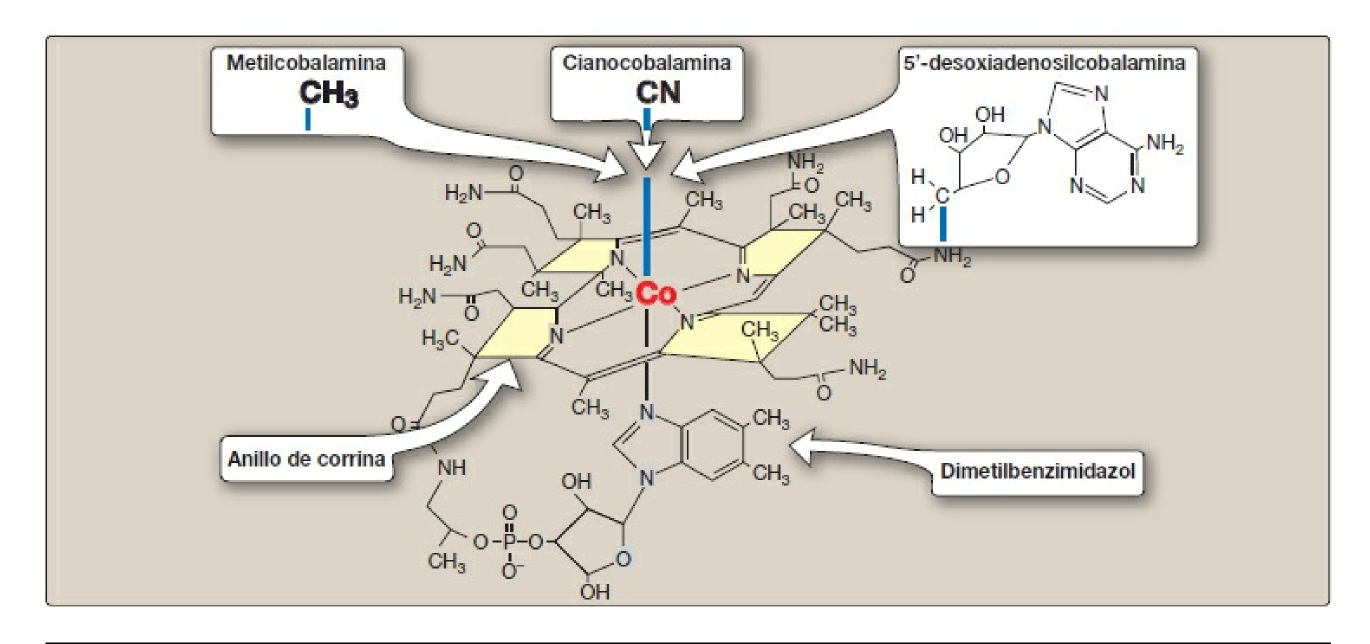


Figura 28-6 Estructura de la vitamina B_{12} (cianocobalamina) y sus formas coenzimáticas (metilcobalamina y 5'-desoxiadenosilcobalamina).

C. Hipótesis de la trampa de folatos

Los efectos de la carencia de cobalamina son más pronunciados en las células de división rápida, como el tejido eritropoyético de la médula ósea y las células de la mucosa intestinal. Dichos tejidos necesitan las formas N^5, N^{10}-metileno y N^{10}-formilo del THF para la síntesis de los nucleótidos necesarios en la replicación del ADN (v. págs. 292 y 303). Sin embargo, en la carencia de vitamina B_{12} está afectada la utilización de la forma N^5-metilo del THF para la metilación (dependiente de vitamina B_{12}) de homocisteína a metionina. Dado que la forma metilo no puede convertirse directamente a las otras formas de THF, el folato está atrapado en la forma N^5-metilo, que se acumula. Los niveles de las otras formas disminuyen, razón por la cual la carencia de cobalamina induce una carencia de las formas de THF necesarias para la síntesis de purinas y de TMP, y esto provoca los síntomas de la anemia megaloblástica.

D. Indicaciones clínicas para la vitamina B_{12}

Al contrario de lo que ocurre con las otras vitaminas hidrosolubles, en el organismo se almacenan cantidades significativas (2 mg a 5 mg) de vitamina B_{12}. Como consecuencia, pueden pasar varios años hasta que aparezcan síntomas clínicos de carencia de B_{12} como resultado de un menor aporte de la vitamina. [Nota: la carencia se produce con mayor rapidez si hay alteración en la absorción (v. más abajo).] Puede determinarse carencia de vitamina B_{12} a partir de la concentración sanguínea de ácido metilmalónico, que es elevada en sujetos con un aporte reducido de la vitamina o con una menor absorción.

1. **Anemia perniciosa:** la carencia de vitamina B_{12} es más habitual en pacientes que no pueden absorber la vitamina del intestino. La vitamina B_{12} se libera de los alimentos en el entorno ácido del estómago. [Nota: la malabsorción de cobalamina en los ancianos se debe con mayor frecuencia a la menor secreción de ácido gástrico (aclorhidria).] La vitamina B_{12} libre se une a una glucoproteína (proteína R) y el complejo se desplaza al intestino. La vitamina B_{12} es liberada de la proteína R por enzimas pancreáticas y se une a otra glucoproteína, el factor intrínseco (FI). El complejo cobalamina-FI viaja a través del intestino y se une a receptores específicos en la superficie de las células mucosas del íleon. La cobalamina es transportada a la célula mucosa y después a la circulación general, donde es transportada por su proteína de unión o transportadora (transcobalamina). La vitamina B_{12} se capta y deposita principalmente en el hígado. Se libera a la bilis y se vuelve a reabsorber eficazmente en el íleon. La malabsorción grave de vitamina B_{12} causa anemia perniciosa. Esta enfermedad se debe mayormente a una destrucción autoinmunitaria de las células parietales gástricas que son responsables de la síntesis de FI (la falta de FI impide la absorción de vitamina B_{12}). [Nota: los pacientes que se han sometido a una gastrectomía parcial o total sufren carencia de FI y, en consecuencia, carecen de vitamina B_{12}.] Los sujetos con carencia de cobalamina suelen ser anémicos y a medida que la enfermedad avanza muestran síntomas neuropsiquiátricos. Los efectos sobre el SNC son irreversibles y tienen lugar por medio de mecanismos al parecer distintos de los descritos para la anemia megaloblástica. La anemia perniciosa requiere tratamiento durante toda la vida a base de dosis altas de vitamina B_{12} por vía oral o mediante inyección intramuscular de cianocobalamina. [Nota: los complementos sirven incluso en ausencia de FI porque aproximadamente el 1 % de la absorción de vitamina B_{12} es por difusión independiente de FI.]

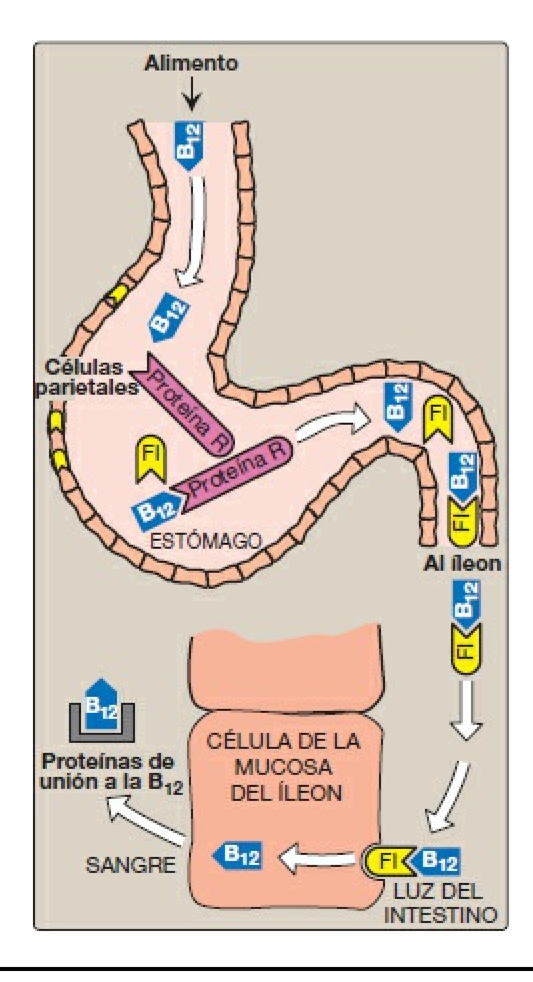


Figura 28-7 Absorción de la vitamina B_{12}. FI, factor intrínseco.

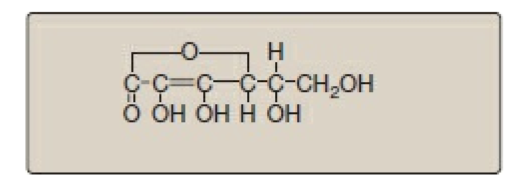


Figura 28-8 Estructura del ácido ascórbico.



Figura 28-9 Hemorragia y encías hinchadas de un paciente con escorbuto.

Los complementos de ácido fólico pueden revertir parcialmente las alteraciones hematológicas de la carencia de vitamina B_{12} y por lo tanto enmascarar una carencia de cobalamina. Así pues, para evitar los efectos sobre el SNC de la carencia de vitamina B_{12}, se inicia el tratamiento de la anemia megaloblástica con vitamina B_{12} y ácido fólico hasta que puede determinarse cuál es la causa de la anemia.

IV. ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C)

La forma activa de la vitamina C es el ascorbato (fig. 28-8). La función principal del ascorbato es la de agente reductor en varias reacciones diferentes. La vitamina C tiene un papel bien documentado como coenzima en reacciones de hidroxilación (p. ej., en la hidroxilación de los residuos prolilo y lisilo del colágeno; v. pág. 47). Por consiguiente, se necesita vitamina C para el mantenimiento del tejido conjuntivo normal, así como para la cicatrización de las heridas. La vitamina C también reduce el hierro férrico a ferroso, por lo que facilita la absorción del hierro de la dieta desde el intestino.

A. Carencia de ácido ascórbico

Su carencia produce escorbuto, una enfermedad caracterizada por inflamación y dolor de las encías, pérdida de dientes, fragilidad de los vasos sanguíneos, hinchazón de las articulaciones, fatiga y anemia microcítica causada por una disminución en la absorción de hierro (fig. 28-9). Muchos de los síntomas carenciales pueden explicarse por un defecto en la hidroxilación del colágeno, lo que provoca problemas en el tejido conjuntivo.

Piridoxal

Fosfato de piridoxal

Piridoxamina

Piridoxina

Isoniazida

Figura 28-10 Estructuras de la vitamina B_6 y el antituberculoso isoniazida.

B. Prevención de la enfermedad crónica

La vitamina C pertenece a un grupo de nutrientes entre los que se encuentran la vitamina E (v. pág. 391) y el β-caroteno (v. pág. 382) y que se conocen como antioxidantes. [Nota: el ascorbato regenera la forma reducida y funcional de la vitamina E.] El consumo de dietas ricas en estos compuestos está asociado a una disminución de la incidencia de algunas enfermedades crónicas, como la cardiopatía coronaria y ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, en ensayos clínicos en los que se han suministrado complementos de los antioxidantes aislados no se ha conseguido demostrar que existan efectos beneficiosos convincentes.

V. PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La vitamina B_6 es un término colectivo para la piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, todos derivados de la piridina. Difieren únicamente en la naturaleza del grupo funcional unido al anillo (fig. 28-10). La piridoxina aparece principalmente en plantas, mientras que el piridoxal y la piridoxamina se encuentran en alimentos obtenidos de los animales. Los tres compuestos pueden actuar como precursores del fosfato de piridoxal (PLP), que es la coenzima biológicamente activa. El PLP funciona como coenzima para un gran número de enzimas, en particular las que catalizan reacciones en las que intervienen aminoácidos, por ejemplo, en la síntesis de cisteína a partir de Hcy (v. pág. 264). [Nota: La *glucógeno fosforilasa* también requiere PLP (v. pág. 128).]

Tipo de reacción	Ejemplo
Transaminación	Oxalacetato + glutamato ⇄ aspartato + α-cetoglutarato
Desaminación	Serina → piruvato + NH_3
Descarboxilación	Histidina → histamina + CO_2
Condensación	Glicina + succinil-CoA → ácido δ-aminolevulínico

A. Indicaciones clínicas para la piridoxina

La isoniazida es un fármaco que se utiliza a menudo para el tratamiento de la tuberculosis y que puede inducir una carencia de vitamina B_6 al formar un derivado inactivo con el PLP. La administración de complementos de B_6 es, por tanto, un adyuvante al tratamiento con isoniazida. Por otro lado, las carencias nutricionales de piridoxina son poco frecuentes, pero se han observado en lactantes recién nacidos alimentados con fórmulas con bajo contenido en B_6, en mujeres que toman anticonceptivos y en alcohólicos.

B. Toxicidad de la piridoxina

La piridoxina es la única vitamina hidrosoluble con toxicidad significativa. Ocurren síntomas neurológicos (neuropatía sensitiva) con dosis superiores a 500 mg/día, una

cantidad que es más de 400 veces la cantidad diaria recomendada (CDR) y más de cinco veces el límite superior tolerable (LS). Cuando se interrumpe la administración de la vitamina se produce una mejoría sustancial, pero no una recuperación completa.

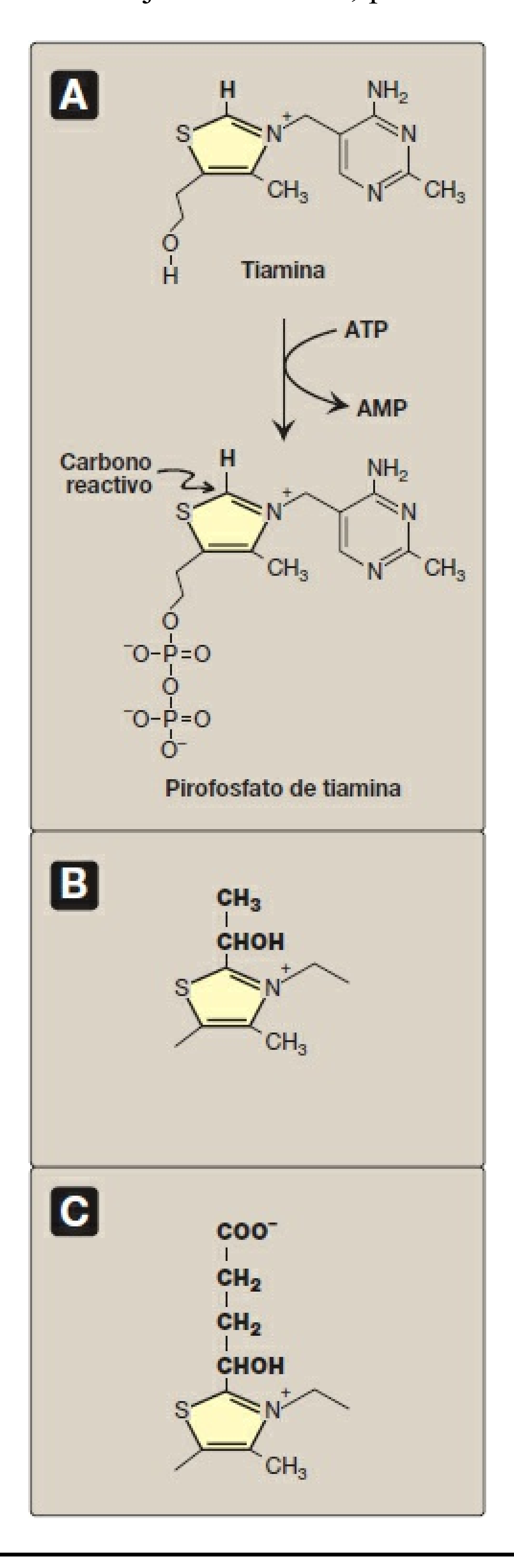


Figura 28-11 **A.** Estructura de la tiamina y su forma coenzima, el pirofosfato de tiamina. **B.** Estructura del

producto intermedio formado en la reacción catalizada por la *piruvato deshidrogenasa.* **C.** Estructura del producto intermedio formado en la reacción catalizada por la α-*cetoglutarato deshidrogenasa.* AMP, monofosfato de adenosina.

VI. TIAMINA (VITAMINA B_1)

El pirofosfato de tiamina (TPP) es la forma biológicamente activa de la vitamina, y se forma por la transferencia de un grupo pirofosfato del trifosfato de adenosina (ATP) a la tiamina (fig. 28-11). El TPP actúa como coenzima en la formación o la degradación de α-cetoles por acción de la *transcetolasa* (fig. 28-12 A) y en la descarboxilación oxidativa de los α-cetoácidos (fig. 28-12 B).

A. Indicaciones clínicas para la tiamina

La descarboxilación oxidativa del piruvato y del α-cetoglutarato, que desempeña un papel clave en el metabolismo energético de la mayoría de las células, es particularmente importante en los tejidos del SNC. La carencia de tiamina se asocia a una reducción de la actividad de esas dos reacciones catalizadas por *deshidrogenasa,* lo que provoca una disminución de la producción de ATP y, por tanto, un deterioro de la función celular. También necesita TPP la α-*cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada* del músculo. [Nota: es la *descarboxilasa* de cada uno de estos complejos multienzimáticos α-*cetoácidos deshidrogenasa* la que requiere TPP.] La carencia de tiamina se diagnostica a partir del aumento de la actividad *transcetolasa* eritrocitaria que se observa al añadir TPP.]

1. **Beriberi:** se trata de un síndrome grave de carencia de tiamina observado en zonas donde el arroz refinado es el principal componente de la dieta. El beriberi del adulto se clasifica en seco (caracterizado por déficits neurológicos periféricos) o húmedo (caracterizado por edema debido a disfunción cardíaca). El beriberi infantil se observa en lactantes cuyas madres sufren carencia de tiamina.

2. **Síndrome de Wernicke-Kórsakov:** en Estados Unidos la carencia de tiamina, que se observa fundamentalmente en asociación con el alcoholismo crónico, se debe a una insuficiencia alimentaria o a un deterioro de la absorción intestinal de la vitamina. Algunos alcohólicos desarrollan el síndrome de Wernicke-Kórsakov, un estado carencial de tiamina caracterizado por confusión, ataxia y un movimiento de vaivén rítmico de los globos oculares (nistagmo) con encefalopatía de Wernicke, así como problemas de memoria y alucinaciones con demencia de Kórsakov. El síndrome puede tratarse con complementos de tiamina, pero la recuperación de la memoria es habitualmente incompleta.

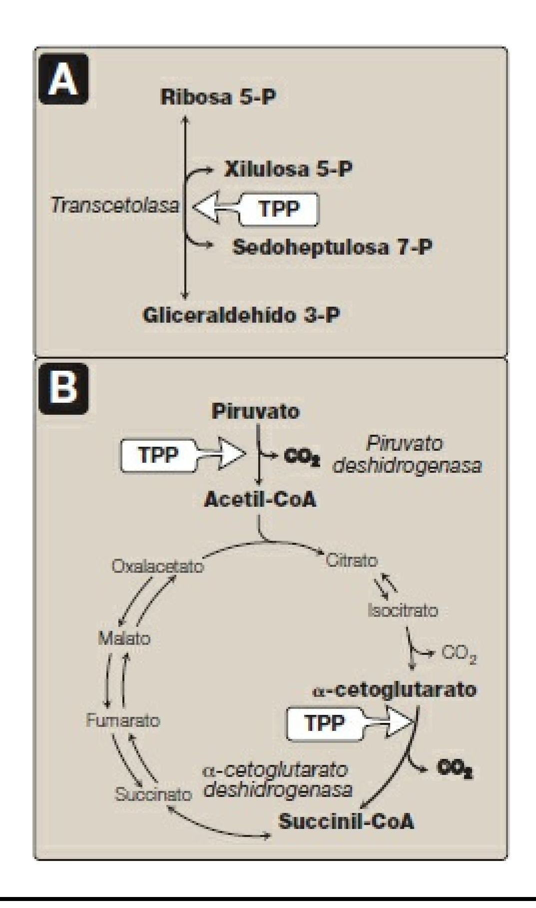


Figura 28-12 Reacciones que utilizan pirofosfato de tiamina (TPP) como coenzima. **A.** *Transcetolasa.* **B.** *Piruvato deshidrogenasa* y *α-cetoglutarato deshidrogenasa.* Obsérvese que la *α-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada* utiliza también TPP. CoA, coenzima A; P, fosfato.

VII. NIACINA

La niacina, o ácido nicotínico, es un derivado de piridina sustituido. Las formas biológicamente activas de la coenzima son el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y su derivado fosforilado, el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina ($NADP^+$), como se muestra en la figura 28-13. La nicotinamida, un derivado del ácido nicotínico que contiene una amida en vez de un grupo carboxilo, también se encuentra en la dieta. La nicotinamida es fácilmente desaminada en el organismo y, por consiguiente, es equivalente al ácido nicotínico desde el punto de vista nutricional. El NAD^+ y el $NADP^+$ actúan como coenzimas en las reacciones de oxidorreducción en que el anillo de piridina de la coenzima acepta un ion hidruro y se reduce (1 átomo de hidrógeno más 1 electrón) tal como se muestra en la figura 28-14. Las formas reducidas del NAD^+ y el $NADP^+$ son el NADH y el NADPH, respectivamente. [Nota: un metabolito del triptófano, el quinolato, puede convertirse a NAD (P). En comparación, 60 mg de triptófano = 1 mg de niacina.]

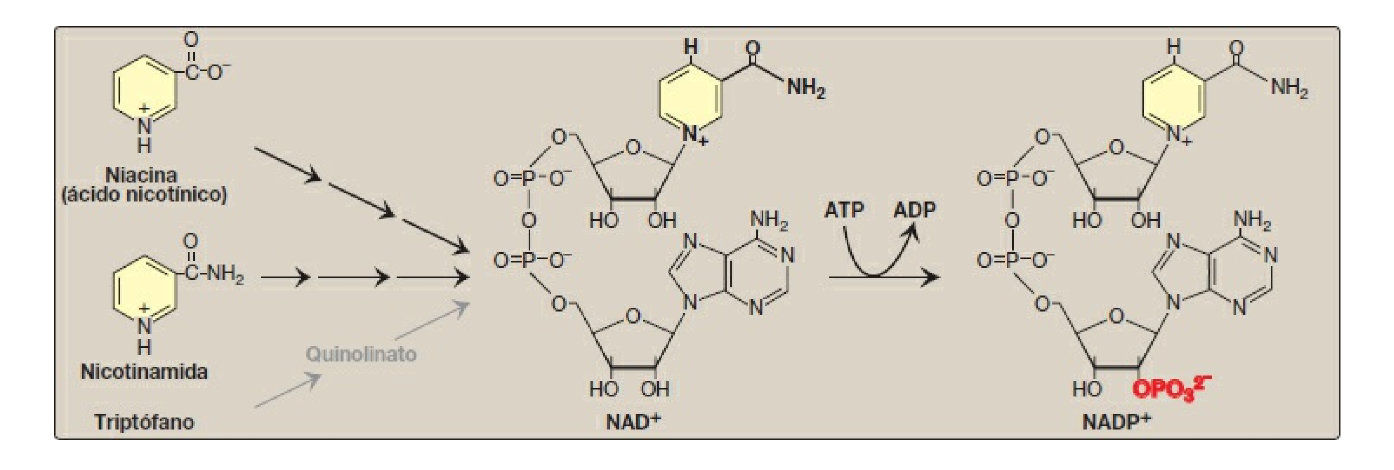


Figura 28-13 Estructura y biosíntesis de la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina ($NADP^+$). ADP, difosfato de adenosina.

A. Distribución de la niacina

La niacina se encuentra en los cereales y los granos enriquecidos y no refinados, la leche y las carnes magras, especialmente el hígado.

B. Indicaciones clínicas para la niacina

1. **Carencia de niacina:** la carencia de niacina causa pelagra, una enfermedad que afecta a la piel, el tubo digestivo y el SNC. Los síntomas de la pelagra avanzan siguiendo las tres D: dermatitis, diarrea, demencia y, si no se trata, la muerte. La enfermedad de Hartnup, que se caracteriza por la absorción defectuosa de triptófano, puede producir síntomas como los de la pelagra. [Nota: el maíz no es rico en niacina ni en triptófano. Las dietas a base de maíz pueden causar pelagra.]

2. **Tratamiento de la hiperlipidemia:** la niacina en dosis de 1,5 g/día o 100 veces la CDR inhibe intensamente la lipólisis en el tejido adiposo, el principal productor de ácidos grasos libres (AGL) circulantes. El hígado utiliza estos AGL circulantes como precursores principales para la síntesis de triacilgliceroles (TAG). La niacina provoca por tanto una reducción de la síntesis hepática de TAG, que se necesitan para la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; v. pág. 231). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL, ricas en colesterol) proceden de las VLDL del plasma, de modo que se reducen los TAG (en las VLDL) y el colesterol (de las LDL) del plasma. Por consiguiente, la niacina es particularmente útil en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia de tipo IIb, caracterizada por la elevación de las VLDL y las LDL. Las dosis elevadas de niacina requeridas pueden causar eritema agudo en el que intervienen las prostaglandinas. El ácido acetilsalicílico puede reducir los efectos secundarios inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (v. pág. 214). [Nota: la niacina eleva las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad.]

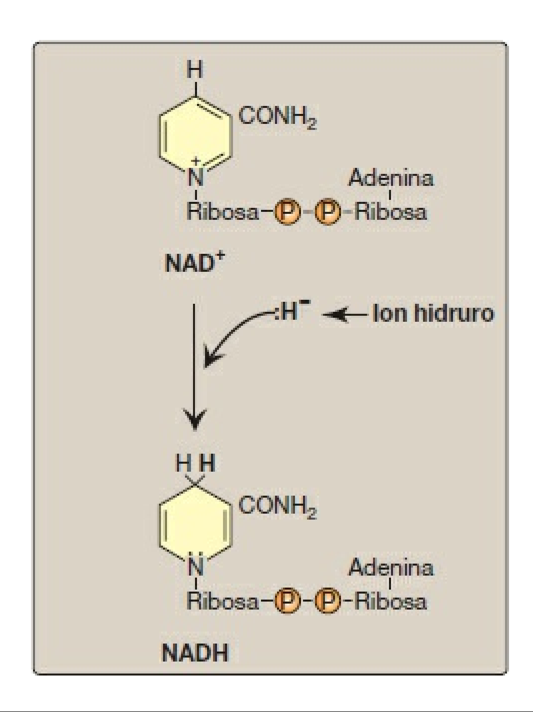


Figura 28-14 Reducción de la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) a NADH. Ⓟ, fosfato.

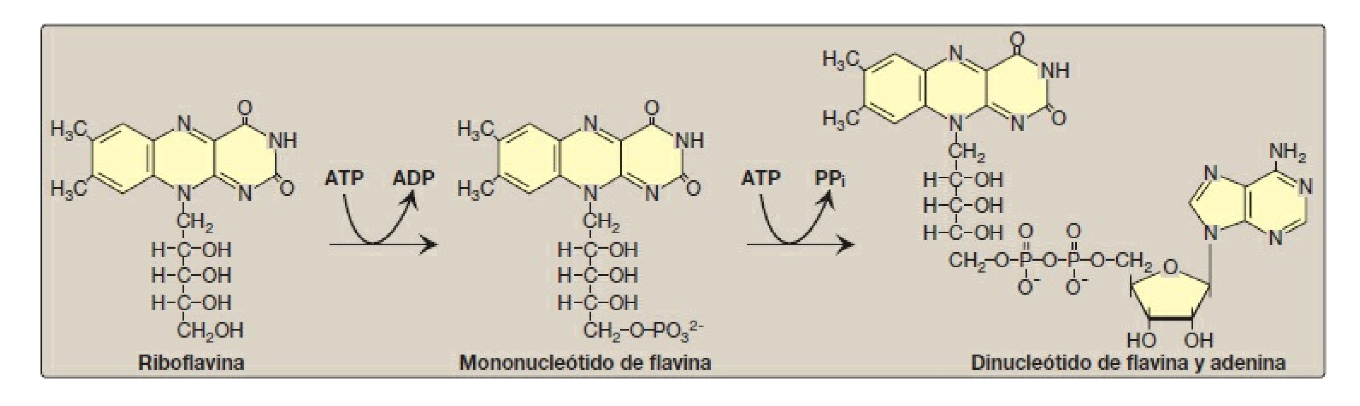


Figura 28-15 Estructura y biosíntesis de la forma oxidada del mononucleótido de flavina y del dinucleótido de flavina y adenina. ADP, difosfato de adenosina; PP_i, pirofosfato.

VIII. RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)

Las dos formas de la vitamina B_2 biológicamente activas son el mononucleótido de flavina (FMN) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), formados por transferencia de un residuo monofosfato de adenosina del ATP al FMN (fig. 28-15). El FMN y el FAD aceptan de manera reversible 2 átomos de hidrógeno, formando así $FMNH_2$ y $FADH_2$. El FMN y el FAD se unen estrechamente (a veces de manera covalente) a las flavoenzimas (p. ej., *NADH deshidrogenasa* [FMN] y *succinato deshidrogenasa* [FAD]) que catalizan la oxidación o la reducción de un sustrato. La carencia de riboflavina no está asociada con ninguna enfermedad importante en el ser humano, aunque suele

acompañar a otras carencias vitamínicas. Los síntomas carenciales son la dermatitis, la queilosis (aparición de fisuras en los ángulos de la boca) y la glositis (lengua con aspecto liso y oscuro).

IX. BIOTINA

La biotina es una coenzima de las reacciones de carboxilación, en las cuales actúa como portador de dióxido de carbono activado (v. la explicación del mecanismo de las carboxilaciones dependientes de biotina en fig. 10-3, pág. 119). La biotina está unida covalentemente al grupo ε-amino de los residuos de lisina de las enzimas dependientes de biotina (fig. 28-16). Esta vitamina está ampliamente distribuida en los alimentos, de modo que una carencia de biotina no aparece de manera natural. Por otro lado, un porcentaje alto de las necesidades de biotina de los seres humanos se obtiene a partir de las bacterias intestinales. Sin embargo, la adición de clara de huevo crudo a la dieta como fuente de proteínas induce síntomas de carencia de biotina, a saber, dermatitis, glositis, pérdida de apetito y náuseas. La clara del huevo crudo contiene una glucoproteína, la avidina, que se une estrechamente a la biotina e impide su absorción desde el intestino. Sin embargo, se ha calculado que con una dieta normal serían necesarios 20 huevos/día para inducir un síndrome carencial. La inclusión de un huevo crudo de vez en cuando en la dieta no induce una carencia de biotina, pero en realidad no suele recomendarse comer huevos crudos debido a la posibilidad de infección por *Salmonella*.

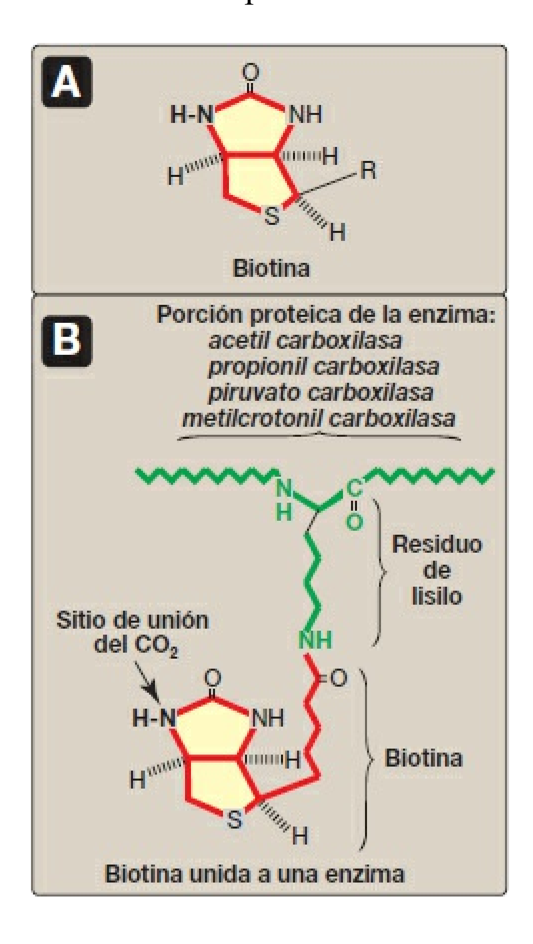


Figura 28-16 A. Estructura de la biotina. **B.** Biotina unida covalentemente a un residuo de lisilo de una enzima dependiente de biotina.

> Una alteración en la capacidad de añadir biotina a las *carboxilasas* durante su síntesis o de eliminarla de éstas durante su degradación es la causa de múltiples carencias de *carboxilasas.* El tratamiento consiste en la administración de complementos de biotina.

X. ÁCIDO PANTOTÉNICO

El ácido pantoténico es un componente de la CoA que actúa en la transferencia de grupos acilo (fig. 28-17). La CoA contiene un grupo tiol que transporta compuestos acilo como ésteres tiólicos activados. Ejemplos de este tipo de compuestos son la succinil-CoA, la acil-CoA y la acetil-CoA. El ácido pantoténico es también un componente del dominio de la proteína portadora de acilo de la *ácido graso sintasa* (v. pág. 184). Los huevos, el hígado y la levadura son las fuentes más importantes de ácido pantoténico, aunque la vitamina está ampliamente distribuida en muchos alimentos. La carencia de ácido pantoténico no está bien caracterizada en humanos y no se ha establecido una CDR.

Figura 28-17 Estructura de la coenzima A.

XI. VITAMINA A

Los retinoides, una familia de moléculas relacionadas con el retinol alimentario (vitamina A), son esenciales para la visión, la reproducción, el crecimiento y el mantenimiento de

los tejidos epiteliales. También son importantes en la función inmunitaria. El ácido retinoico procedente de la oxidación del retinol interviene en la mayoría de las acciones de los retinoides, excepto en el caso de la visión, que depende del derivado aldehído del retinol, el retinal.

A. Estructura de la vitamina A

La vitamina A suele utilizarse como término colectivo para diversas moléculas biológicamente activas relacionadas (fig. 28-18). En el término retinoides se incluyen las formas naturales y sintéticas de la vitamina A que pueden mostrar o no actividad propia de vitamina A.

1. **Retinol:** el retinol, un alcohol primario que contiene un anillo β-ionona con una cadena lateral insaturada, se encuentra en tejidos animales en forma de éster de retinilo con AG de cadena larga.

2. **Retinal:** éste es el aldehído obtenido por oxidación del retinol. Retinal y retinol pueden interconvertirse fácilmente.

3. **Ácido retinoico:** éste es el derivado ácido obtenido por oxidación del retinal. El ácido retinoico no puede reducirse en el organismo y, por consiguiente, no puede dar lugar al retinal ni al retinol.

4. **β-caroteno:** los alimentos de origen vegetal contienen β-caroteno, que puede escindirse oxidativamente en el intestino para producir 2 moléculas de retinal. En humanos, la conversión no es eficiente y la actividad β-caroteno de la vitamina A sólo es un 1/12 parte de la del retinol.

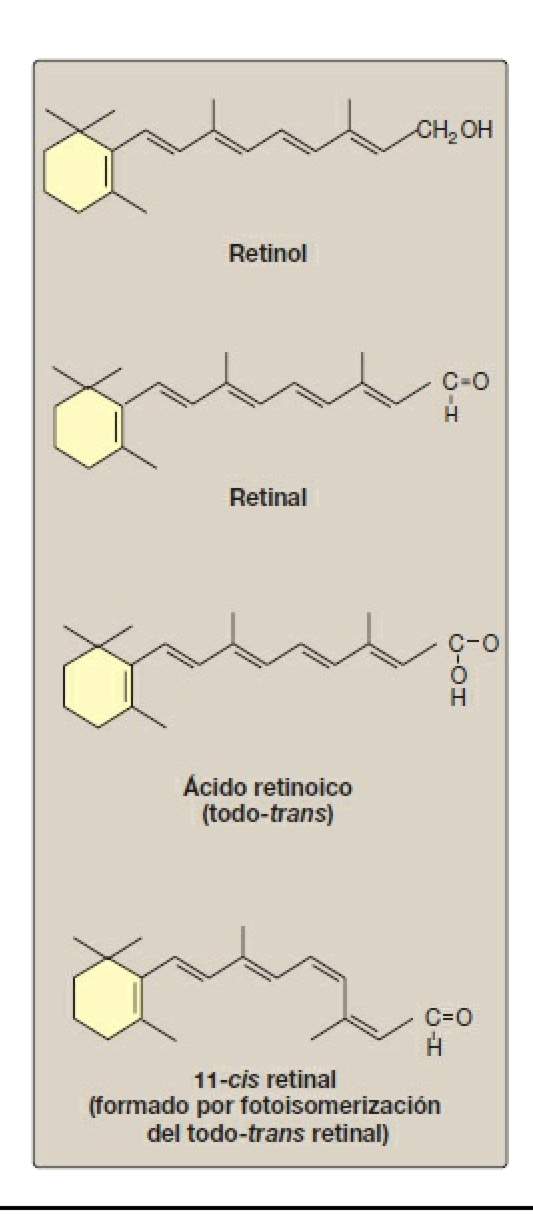


Figura 28-18 Estructura de los retinoides.

B. Absorción y transporte de la vitamina A

1. **Transporte al hígado:** los ésteres retinilo presentes en los alimentos son hidrolizados en la mucosa intestinal y se libera retinol y AGL (fig. 28-19). El retinol procedente de los ésteres y de la escisión y la reducción de los carotenos vuelve a esterificarse con AG de cadena larga en la mucosa intestinal y a segregarse como componente de los quilomicrones en el sistema linfático (v. fig. 28-19). Los ésteres de retinol contenidos en los remanentes de quilomicrón son captados por el hígado y almacenados en él.

2. **Liberación del hígado:** cuando es necesario, el retinol es liberado del hígado y transportado a los tejidos extrahepáticos por la proteína plasmática de unión al retinol (RBP, *retinol binding protein*). El complejo retinol-RBP se une a una proteína transportadora sobre la superficie de las células de los tejidos periféricos, lo

que permite la entrada de retinol en dichas células. Muchos tejidos contienen una proteína de unión al retinol celular que lo transporta al núcleo, donde la vitamina actúa de una manera análoga a las hormonas esteroideas.

C. Mecanismo de acción de la vitamina A

El retinol se oxida a ácido retinoico. El ácido retinoico se une con gran afinidad a las proteínas receptoras específicas (receptores de ácido retinoico [RAR]) presentes en el núcleo de los tejidos efectores, como las células epiteliales (fig. 28-20). El complejo activado ácido retinoico-RAR se une a elementos respuesta situados sobre el ADN e incorpora activadores y represores para regular la síntesis de ARN específica de retinoide, lo que favorece el control en la producción de proteínas específicas que participan en varias funciones fisiológicas. Por ejemplo, los retinoides controlan la expresión del gen de la queratina en la mayoría de los tejidos epiteliales del organismo. Las proteínas RAR forman parte de la superfamilia de reguladores transcripcionales entre los que se cuentan los receptores nucleares de los esteroides, las hormonas esteroideas y tiroideas y el 1,25-dihidroxicolecalciferol, que funcionan de una manera similar (v. pág. 240).

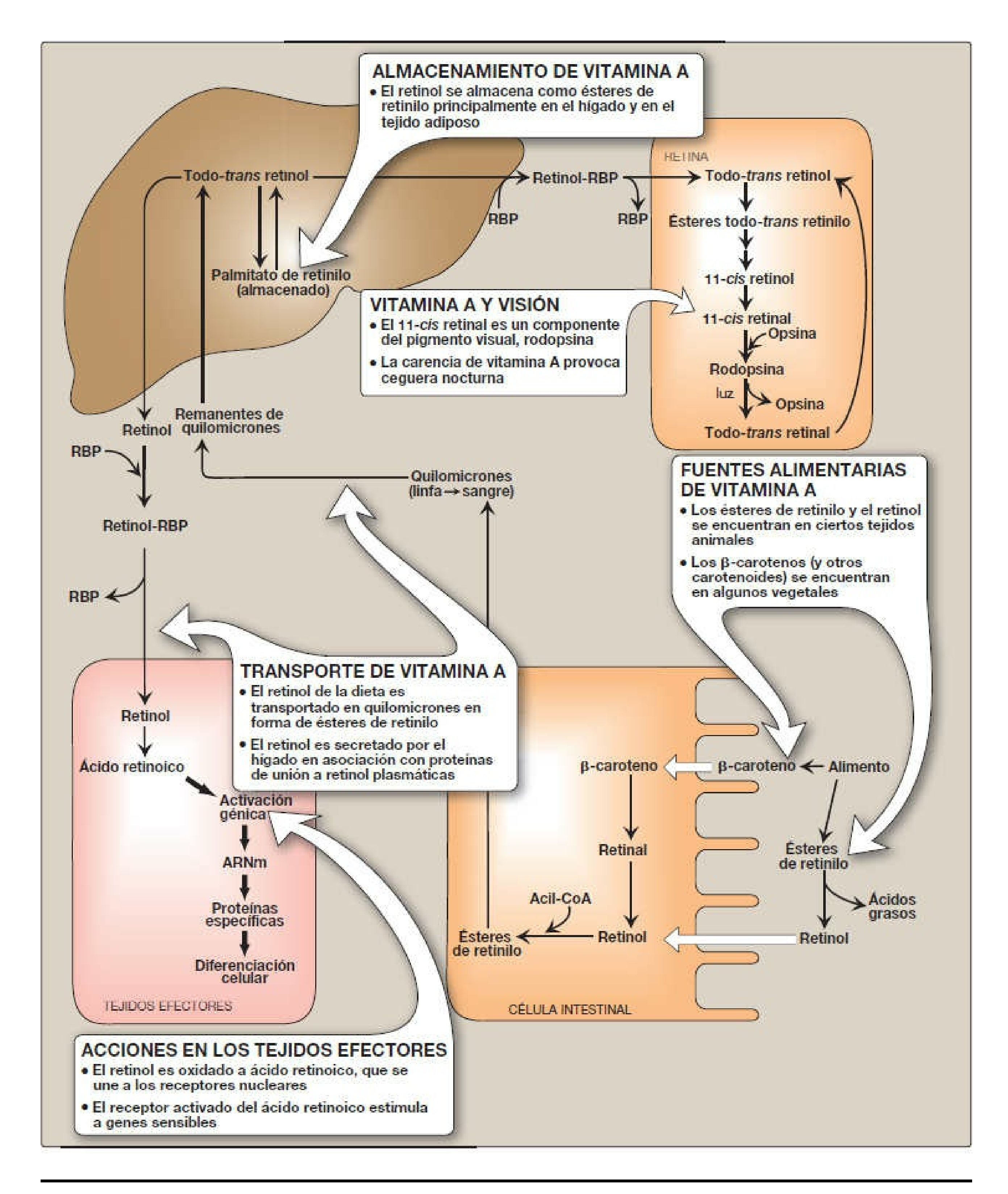


Figura 28-19 Absorción, transporte y almacenamiento de la vitamina A y sus derivados. ARNm, ARN mensajero; CoA, coenzima A; RBP, proteína de unión al retinol.

D. Funciones de la vitamina A

1. **Ciclo visual:** la vitamina A es un componente de los pigmentos de los conos y los

bastones oculares. La rodopsina, el pigmento de los bastones de la retina, consiste en 11-*cis* retinal unido específicamente a la proteína opsina. Cuando se expone la rodopsina a la luz se producen una serie de isomerizaciones fotoquímicas que provocan el decoloramiento del pigmento visual y la liberación de todo el *trans* retinal y la opsina. Este proceso desencadena un impulso nervioso que es transmitido por el nervio óptico hasta el cerebro. La regeneración de la rodopsina precisa la isomerización del *trans* retinal de nuevo a 11-*cis* retinal. Después de ser liberado de la rodopsina, el todo-*trans* retinal se reduce a todo-*trans* retinol, se esterifica y se isomeriza a 11-*cis* retinol, que se oxida a 11-*cis* retinal. Éste se combina de manera espontánea con la opsina para formar rodopsina, completando así el ciclo. Reacciones similares son responsables de la visión en color en las células denominadas conos.

2. **Mantenimiento de las células epiteliales:** la vitamina A es esencial para la diferenciación normal de los tejidos epiteliales y la secreción mucosa, y de este modo refuerza la defensa de la barrera corporal contra los organismos patógenos.

3. **Reproducción:** el retinol y el retinal son esenciales para una reproducción normal porque contribuyen a la espermatogénesis en el macho y a evitar la reabsorción fetal en la hembra. El ácido retinoico no está implicado en el mantenimiento de la reproducción y en el ciclo visual, pero promueve el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. Por tanto, los animales que reciben vitamina A sólo en forma de ácido retinoico desde el nacimiento son ciegos y estériles.

E. Distribución de la vitamina A

El hígado, el riñón, la nata, la mantequilla y la yema de huevo son buenas fuentes de vitamina A preformada. Las verduras y frutas de color amarillo, naranja y verde oscuro son buenas fuentes de carotenos, que actúan como precursores de la vitamina A.

F. Necesidades de vitamina A

La CDR para los adultos es de 900 equivalentes de actividad de retinol (EAR) para los hombres y de 700 para las mujeres. En comparación, 1 EAR = 1 µg de retinol, 12 µg de β-caroteno o 24 µg de otros carotenoides.

G. Indicaciones clínicas

El ácido retinoico y el retinol, aunque están relacionados químicamente, tienen aplicaciones terapéuticas claramente diferentes. El retinol y su precursor carotenoide se utilizan como complementos alimenticios, mientras que varias formas de ácido retinoico son útiles en dermatología.

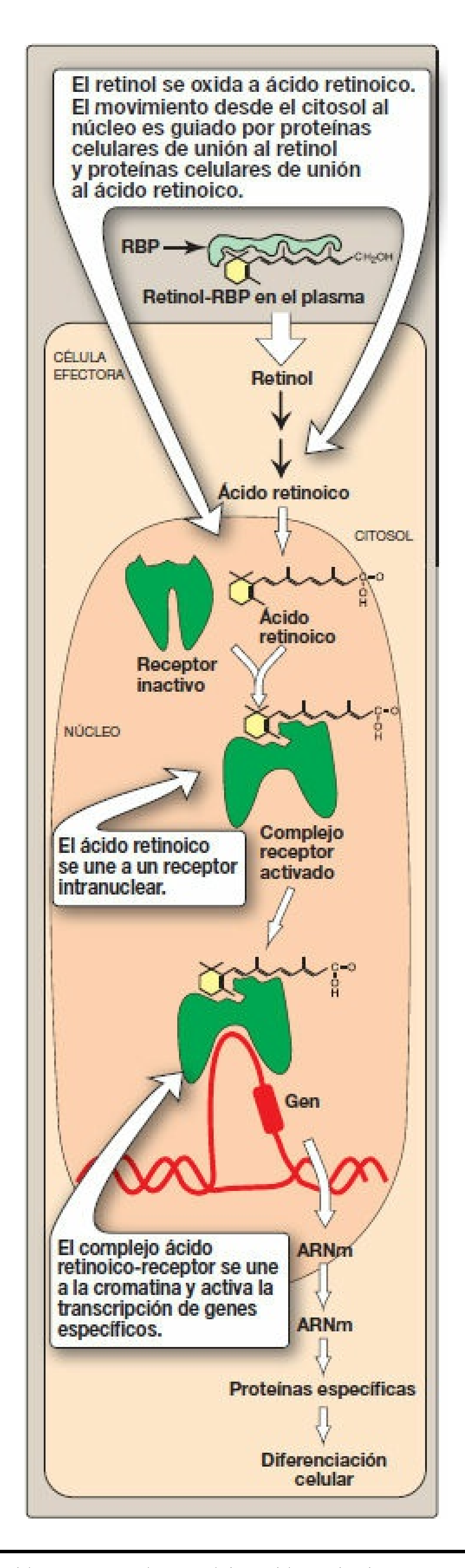


Figura 28-20 Acción de los retinoides. [Nota: el complejo ácido retinoico-receptor es un dímero, pero se muestra

aquí como un monómero para simplificar.] ARNm, ARN mensajero; RBP, proteína de unión al retinol.

1. **Carencia nutricional:** la vitamina A, administrada en forma de retinol o ésteres de retinilo, se utiliza para el tratamiento de los pacientes con carencia vitamínica (fig. 28-21). La ceguera nocturna es uno de los primeros signos de carencia de vitamina A. Aumenta el umbral visual, lo que dificulta que se vea en una luz tenue. Una carencia prolongada induce una pérdida irreversible en el número de células visuales. Una carencia intensa de vitamina A induce xeroftalmía, sequedad patológica de la conjuntiva y la córnea causada, en parte, por el aumento en la síntesis de queratina. Si no se trata, la xeroftalmía provoca una ulceración de la córnea y, en última instancia, ceguera debida a la formación de tejido cicatricial opaco. Esta afección se observa con más frecuencia en los niños de los países en vías de desarrollo. Más de 500 000 niños de todo el mundo se quedan ciegos cada año debido a xeroftalmía causada por un aporte insuficiente de vitamina A en la dieta.

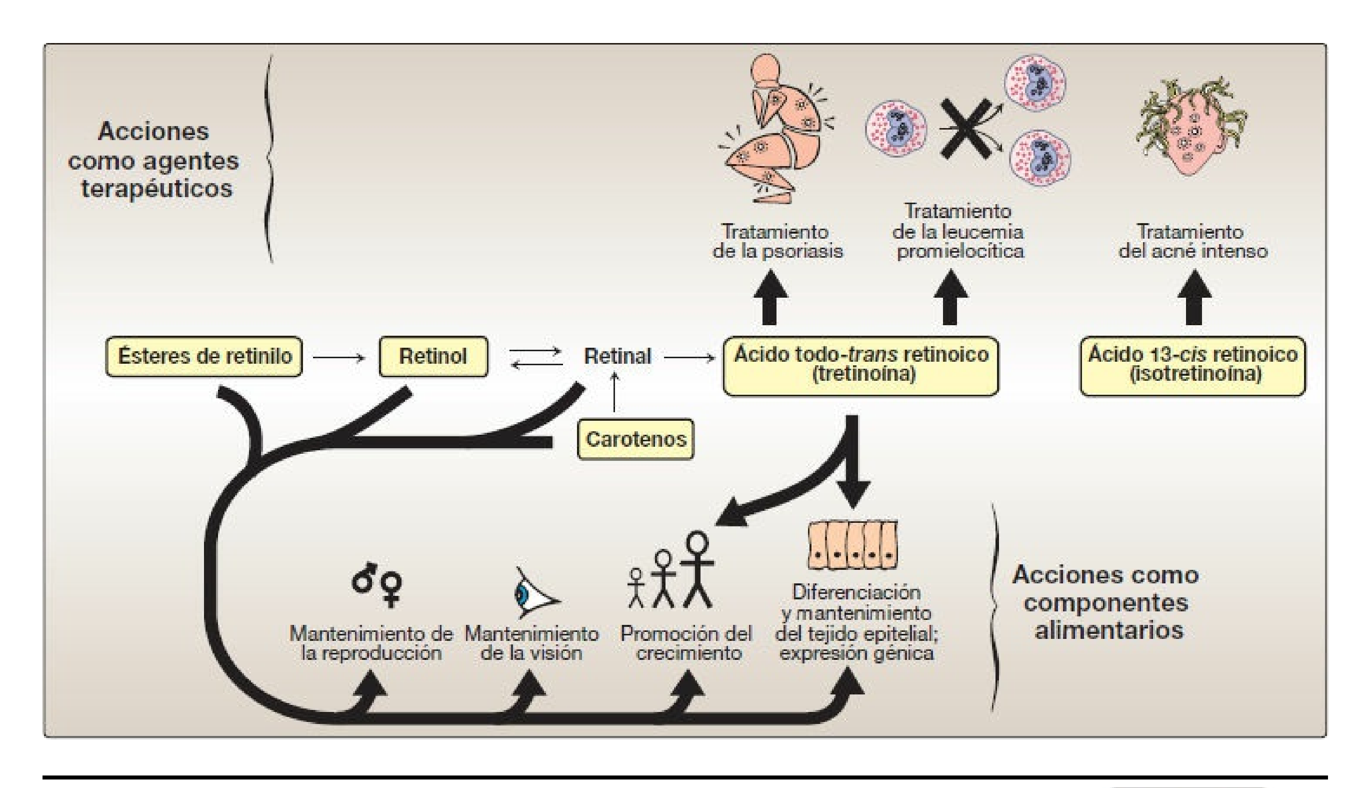


Figura 28-21 Resumen de las acciones de los retinoides. Los compuestos que se citan en los recuadros son asequibles como componentes alimentarios o como agentes farmacológicos.

2. **Acné y psoriasis:** ambos se tratan de manera eficaz con ácido retinoico o sus derivados (v. fig. 28-21). Los casos leves de acné, la enfermedad de Darier (queratosis folicular) y el envejecimiento de la piel se tratan con la aplicación tópica de tretinoína (ácido todo-*trans* retinoico), así como de peróxido de benzoilo y antibióticos. [Nota: la tretinoína es demasiado tóxica para su administración sistémica y está confinada a la aplicación tópica.] En pacientes con acné quístico

grave que no responden a los tratamientos convencionales, el fármaco de elección es la isotretinoína (ácido 13-*cis* retinoico) administrada por vía oral. El ácido retinoico también se usa en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda.

H. Toxicidad de los retinoides

1. **Vitamina A:** la ingesta excesiva de vitamina A produce un síndrome tóxico denominado hipervitaminosis A. Debe evitarse la ingesta de cantidades que superen los 7,5 mg/día de retinol. Los signos precoces de hipervitaminosis A crónica se reflejan en la piel, que se vuelve seca y prurítica (por disminución en la síntesis de queratina); el hígado, que aumenta de tamaño y puede volverse cirrótico, y el SNC, en el cual un aumento de la presión intracraneal puede imitar los síntomas de un tumor cerebral. Las mujeres embarazadas en particular no deben tomar cantidades excesivas de vitamina A por su potencial teratógeno (capacidad de producir malformaciones congénitas en el feto en desarrollo). El LS es de 3 000 µg/día. [Nota: la vitamina A favorece el crecimiento óseo. No obstante, en exceso está asociada a disminución de la densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas.]

2. **Isotretinoína:** el fármaco, un isómero del ácido retinoico, es teratógeno y está absolutamente contraindicado en mujeres en edad fértil, a menos que tengan una acné quístico desfigurante que no responda a los tratamientos convencionales. Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse el embarazo y utilizarse un método de control adecuado de la natalidad. El tratamiento prolongado con isotretinoína induce hiperlipidemia, con un aumento de la proporción de TAG y colesterol, lo que puede suscitar cierta preocupación por el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

XII. VITAMINA D

Las vitaminas D son un grupo de esteroles que tienen una función similar a la hormonal. La molécula activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-diOH-D_3, calcitriol), se une a proteínas receptoras intracelulares. El complejo 1,25-diOH-D_3-receptor interacciona con el ADN en el núcleo de las células efectoras de manera similar a como lo hace la vitamina A (v. fig. 28-20) y/o bien estimula selectivamente o reprime la transcripción génica. La acción más destacada del 1,25-diOH-D_3 es la regulación de los niveles plasmáticos de calcio y de fósforo.

A. Distribución de la vitamina D

1. **Precursor endógeno de la vitamina:** el 7-deshidrocolesterol, un producto intermedio en la síntesis del colesterol, se convierte en colecalciferol en la dermis y la epidermis humanas expuestas a la luz del sol y es transportado al hígado donde se une a la proteína de unión-vitamina D.

2. **Dieta:** el ergocalciferol (vitamina D_2) procedente de las plantas y el colecalciferol

(vitamina D_3) procedente de los tejidos animales son fuentes de actividad de la vitamina D preformada (fig. 28-22). Ambos difieren químicamente sólo en la presencia de un doble enlace adicional y de un grupo metilo en el esterol vegetal. La vitamina D de la dieta se deposita en los quilomicrones. [Nota: la vitamina D preformada es un requisito de la dieta sólo en sujetos con exposición limitada a la luz solar.]

B. Metabolismo de la vitamina D

1. **Formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol:** las vitaminas D_2 y D_3 no son biológicamente activas, pero se convierten *in vivo* en la forma activa de la vitamina D a partir de dos reacciones de hidroxilación secuenciales (fig. 28-23). La primera hidroxilación se produce en la posición 25 y está catalizada por una *25-hidroxilasa* hepática específica. El producto de la reacción, el 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D_3, calcidol), es la forma predominante de la vitamina D en el plasma y la principal forma de almacenamiento de la vitamina. El 25-OH-D_3 se hidroxila otra vez en la posición 1 por acción de una *25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa* específica que se encuentra fundamentalmente en los riñones, de modo que se forma 1,25-diOH-D_3 (calcitriol). [Nota: esta *1-hidroxilasa*, así como la *25-hidroxilasa* hepática, son proteínas citocromo P450 (CYP) (v. pág. 149).]

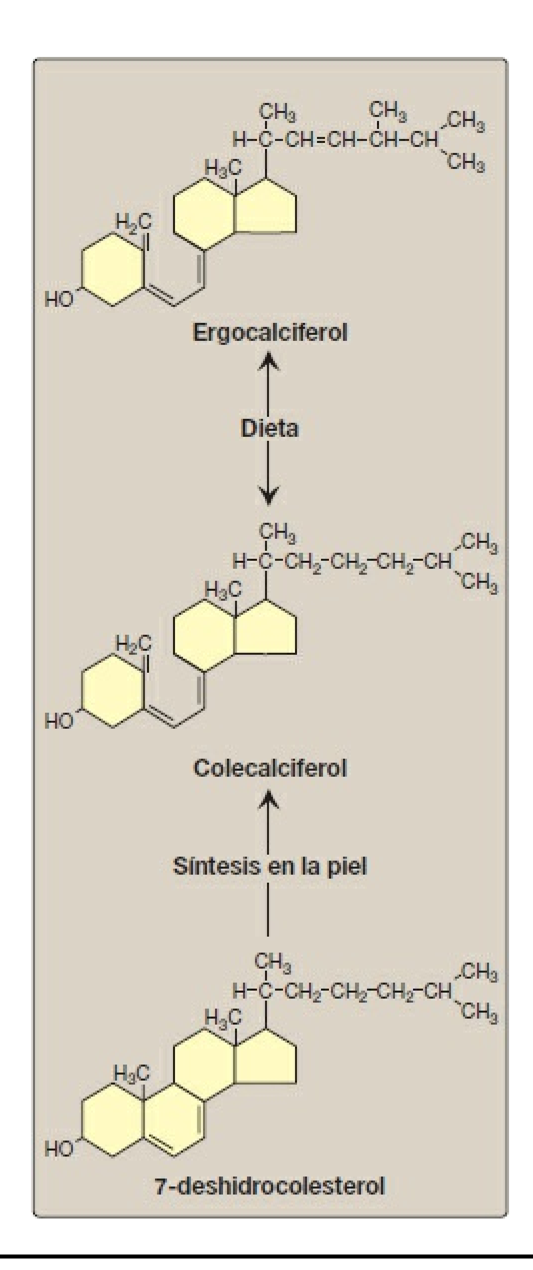


Figura 28-22 Fuentes de vitamina D.

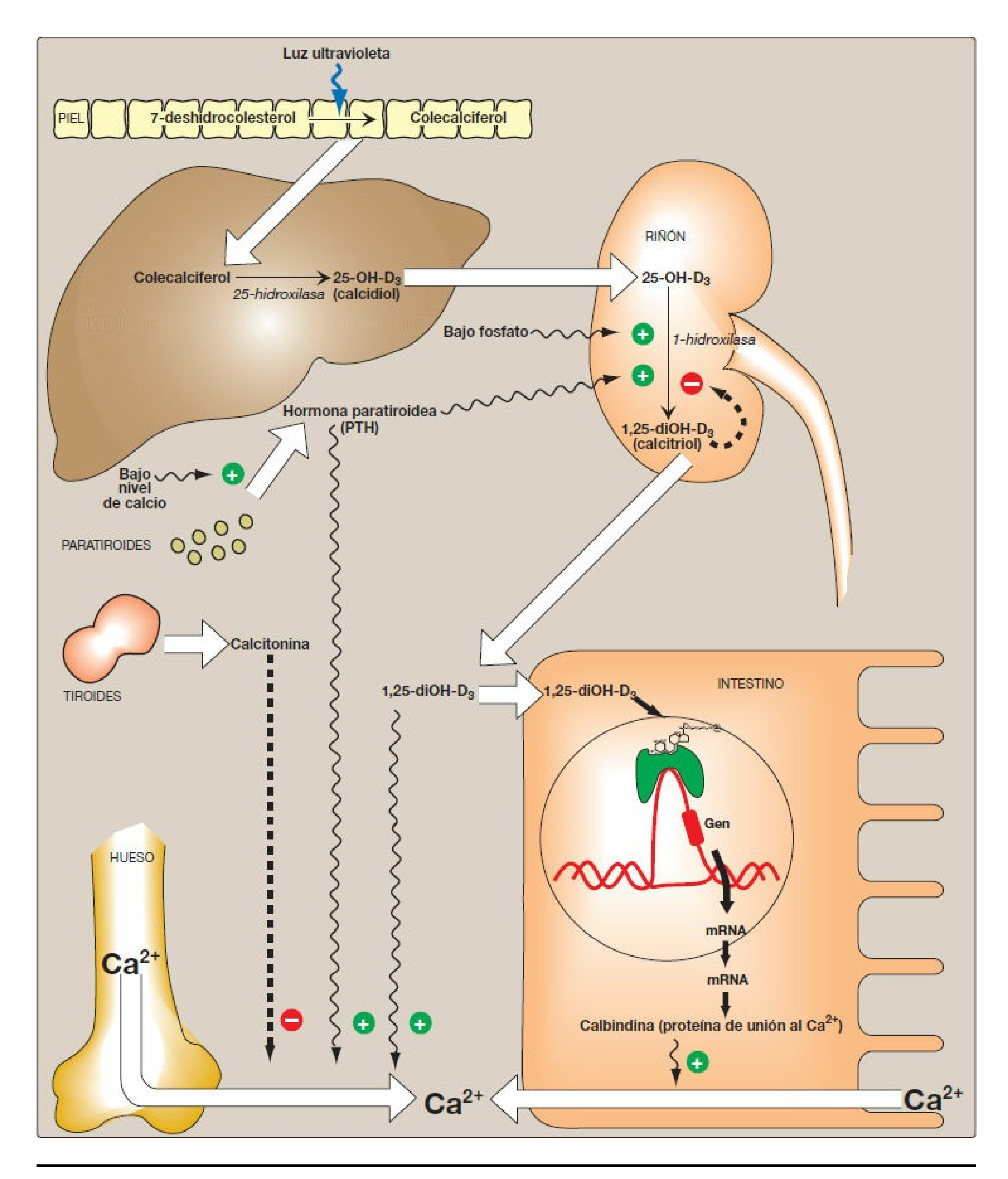


Figura 28-23 Metabolismo y acciones de la vitamina D. [Nota: la calcitonina, una hormona tiroidea, reduce el calcio de la sangre inhibiendo su movilización a partir del hueso, su absorción a partir del intestino, y su reabsorción por el riñón.] Se opone a la acción de la PTH. ARNm = ARN mensajero; 1,25-diOH-D_3, 1, 25-dihidroxicolecalciferol; 25-OH-D_3, 25-hidroxicolecalciferol.

2. Regulación de la 25-dihidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa: el 1,25-diOH-D_3 es el

metabolito más potente de la vitamina D. Su formación está estrechamente regulada por el nivel de iones fosfato y calcio en el plasma (fig. 28-24). La actividad *25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa* se incrementa directamente por un nivel plasmático bajo de fosfato o indirectamente por un nivel plasmático bajo de calcio, que desencadenan la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) de las células principales de la gándula paratiroidea. La PTH regula por aumento la *1-hidroxilasa*. Por tanto, la hipocalcemia causada por un aporte insuficiente de calcio en los alimentos provoca niveles elevados de 1,25-diOH-D_3 plasmático. [Nota: el 1,25-diOH-D_3 inhibe la síntesis de PTH, formando un asa de retroalimentación negativa. También inhibe la actividad de la *1-hidroxilasa*.]

C. Función de la vitamina D

La función general del 1,25-diOH-D_3 consiste en mantener niveles plasmáticos adecuados de calcio. Realiza esta función por diferentes vías: *1)* aumento de la captación de calcio por el intestino, *2)* reducción al mínimo de la pérdida de calcio por los riñones aumentando su reabsorción y *3)* estimulación de la reabsorción (desmineralización) de hueso cuando el calcio sanguíneo es escaso (v. fig. 28-23).

1. **Efecto de la vitamina D en el intestino:** el 1,25-diOH-D_3 estimula la absorción intestinal de calcio. Entra en la célula intestinal y se une a un receptor citosólico. El complejo 1,25- diOH-D_3-receptor se desplaza a continuación al núcleo, donde interacciona de manera selectiva con elementos de respuesta del ADN. Esto potencia la captación de calcio mediante un aumento de la síntesis de una proteína de unión al calcio específica, la calbindina. El mecanismo de acción del 1,25-diOH-D_3 es, de este modo, el típico de las hormonas esteroideas (v. pág. 240).

2. **Efecto de la vitamina D en el hueso:** el 1,25-diOH-D_3 estimula la movilización de calcio del hueso por un proceso que requiere la síntesis de proteínas y la presencia de PTH. El resultado es un aumento del calcio y el fosfato plasmáticos. Por lo tanto, el hueso constituye una importante reserva de calcio que puede movilizarse para mantener los niveles plasmáticos. [Nota: la PTH y el calcitriol también actúan conjuntamente para evitar la pérdida renal de calcio.]

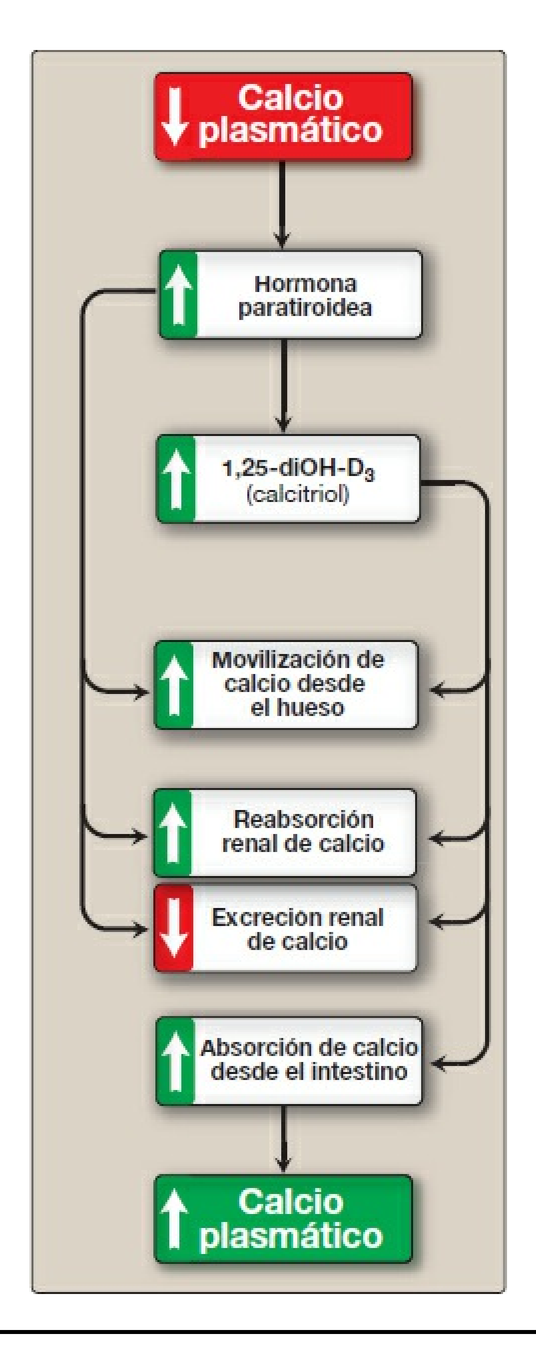


Figura 28-24 Respuesta a niveles plasmáticos bajos de calcio. 1,25-diOH-D_3, 1,25-dihidroxicolecalciferol.

D. Distribución y necesidades de vitamina D

La vitamina D está presente de manera natural en el pescado graso, el hígado y la yema de huevo. La leche, a menos que esté artificialmente enriquecida, no es una buena fuente de esta vitamina. La CDR para sujetos de edades comprendidas entre 1 y 70 años es de 15 µg/día y de 20 µg/día por encima de los 70 años. No obstante, los expertos difieren en cuanto al nivel óptimo de vitamina D necesaria para mantener la salud. [Nota: 1 µg/día = 40 unidades internacionales (UI).] Puesto que la leche materna es una fuente pobre en vitamina D, se recomienda administrar complementos en niños alimentados con leche materna.

E. Indicaciones clínicas

1. **Raquitismo nutricional:** la carencia de vitamina D causa una desmineralización neta del hueso, lo que provoca raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos (fig. 28-25). El raquitismo se caracteriza por la formación continua de la matriz de colágeno del hueso pero una mineralización incompleta de dicha matriz, lo que provoca que los huesos sean blandos y dúctiles. En la osteomalacia, la desmineralización de huesos preexistentes aumenta su predisposición a la fractura. La exposición insuficiente a la luz del día o un consumo deficitario de vitamina D se produce predominantemente en los lactantes y en las personas mayores. La carencia de vitamina D es más común en las latitudes septentrionales, porque la exposición a la luz ultravioleta es menor y se produce menos síntesis de vitamina D en la piel.
2. **Osteodistrofia renal:** la enfermedad renal crónica disminuye la capacidad para formar vitamina D activa y aumenta la retención de fosfato, lo cual provoca hiperfosfatemia e hipocalcemia. La baja concentración sanguínea de calcio provoca un aumento de la PTH y desmineralización ósea asociada con liberación de calcio y fosfato. Los suplementos de calcitriol constituyen un tratamiento efectivo, aunque estos suplementos deben acompañarse de una reducción del fosfato para evitar más pérdida ósea y precipitación de cristales de fosfato de calcio.
3. **Hipoparatiroidismo:** la falta de PTH provoca hipocalcemia e hiperfosfatemia. Puede tratarse con suplementos de calcitriol y calcio.

F. Toxicidad de la vitamina D

Como todas las vitaminas liposolubles, la vitamina D puede almacenarse en el organismo y se metaboliza muy despacio. Dosis elevadas (100 000 UI durante semanas o meses) pueden causar pérdida de apetito, náuseas, sed y estupor. La intensificación de la absorción de calcio y de la resorción ósea provoca hipercalcemia, que puede inducir la formación de depósitos de calcio en muchos órganos, en particular las arterias y los riñones. El LS es de 100 µg/día (4 000 UI/día) en sujetos de 9 años o mayores, con una menor concentración en aquellos de menor edad. [Nota: sólo se observa toxicidad con la administración de complementos. El exceso de vitamina D producido en la piel es convertido en formas inactivas.]



Figura 28-25 Piernas curvadas de un varón de mediana edad con osteomalacia, una carencia nutricional de vitamina D que provoca desmineralización del esqueleto.

XIII. VITAMINA K

El papel principal de la vitamina K es la modificación postraduccional de numerosas proteínas (la mayor parte de las cuales intervienen en la coagulación sanguínea), en la cual actúa como coenzima de la carboxilación de ciertos residuos de ácido glutámico presentes en esas proteínas. La vitamina K existe en diversas formas; en las plantas, como filoquinona (o vitamina K_1), y en la flora bacteriana intestinal como menaquinona (o vitamina K_2). Se dispone de un derivado sintético, la menadiona, que puede convertirse en vitamina K_2.

A. Función de la vitamina K

1. **Formación de γ-carboxiglutamato:** la vitamina K es necesaria en la síntesis hepática de las proteínas de la coagulación sanguínea, protrombina (factor II), y de los factores de coagulación VII, IX y X (v. cap. 34 en línea). La formación de los factores de coagulación maduros requiere la carboxilación dependiente de vitamina K de varios residuos ácido glutámico a γ-carboxiglutamato (Gla) (fig. 28-26). La carboxilación necesita *γ -glutamilcarboxilasa,* O_2, CO_2 y la forma hidroquinona de la vitamina K (que se oxida a la forma epóxido). La formación de residuos Gla es sensible a la inhibición por warfarina, un análogo sintético de la vitamina K que inhibe la *vitamina K epóxido reductasa (VKOR)* necesaria para regenerar la forma funcional hidroquinona de la vitamina K.

2. **Interacción de la protrombina con las membranas:** los residuos Gla son buenos quelantes de los iones calcio cargados positivamente gracias a los dos grupos carboxilato con carga negativa adyacentes.

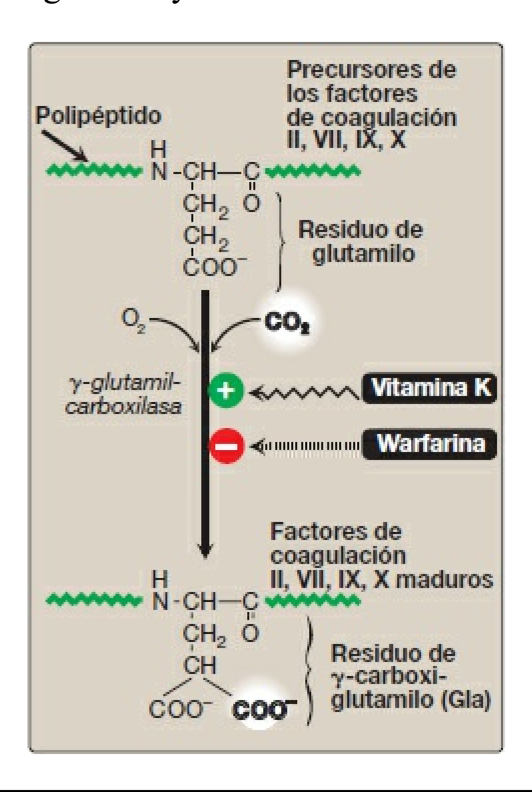


Figura 28-26 Carboxilación del glutamato para formar γ-carboxiglutamato.

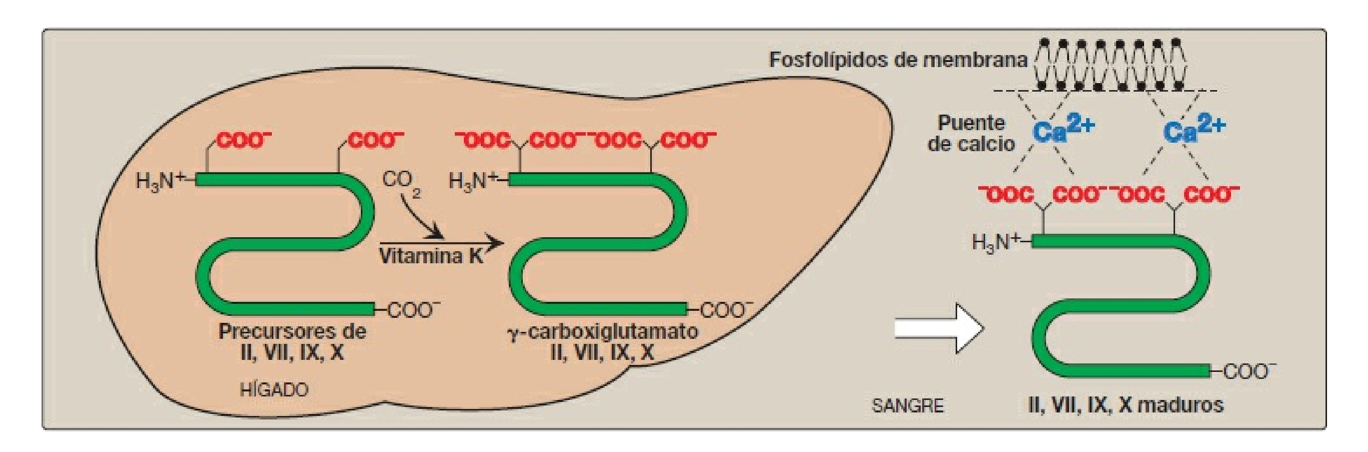


Figura 28-27 Papel de la vitamina K en la coagulación sanguínea. Con la protrombina, por ejemplo, el complejo protrombina-calcio puede unirse a los fosfolípidos de membrana cargados negativamente que hay sobre la superficie del endotelio dañado y las plaquetas. La unión a la membrana aumenta la velocidad a la que se produce la conversión proteolítica de protrombina en trombina (fig. 28-27).

3. **Residuos γ-carboxiglutamato en otras proteínas:** los residuos Gla también se encuentran en proteínas distintas de las que intervienen en la formación del coágulo de sangre. Por ejemplo, la osteocalcina del hueso y las proteínas C y S (que limitan la formación de coágulos de sangre) también sufren γ-carboxilación.

B. Distribución y necesidades de vitamina K

La vitamina K se encuentra en el repollo, la coliflor, las espinacas, la yema de huevo y el hígado, y las bacterias intestinales también la sintetizan de forma intensa. La ingesta adecuada para la vitamina K es de 120 µg/día en varones adultos y de 90 µg/día para mujeres adultas.

C. Indicaciones clínicas

1. **Carencia de vitamina K:** una verdadera carencia de vitamina K no es habitual, porque en general las bacterias intestinales la producen en cantidades adecuadas o éstas se obtienen de los alimentos. Si disminuye la población bacteriana en el intestino (p. ej., por la administración de antibióticos), se reduce la cantidad de vitamina de formación endógena y esto puede inducir una hipoprotrombinemia en las personas marginalmente desnutridas (p. ej., en un paciente geriátrico debilitado). Este trastorno puede requerir la administración de un complemento de vitamina K para corregir la tendencia hemorrágica. Además, ciertas cefalosporinas de segunda generación (p. ej., el cefamandol) provocan hipoprotrombinemia, aparentemente por un mecanismo semejante al de la warfarina que inhibe la *VKOR*. Por consiguiente, su uso como tratamiento suele ir acompañado de un complemento de vitamina K.
2. **Carencia de vitamina K en el recién nacido:** el intestino de los recién nacidos es estéril, de modo que inicialmente carece de bacterias que sinteticen vitamina K. Como la leche humana proporciona sólo en torno a una quinta parte de las necesidades diarias de vitamina K, se recomienda que todos los neonatos reciban una dosis intramuscular única de vitamina K como profilaxis contra las enfermedades hemorrágicas.

D. Toxicidad de la vitamina K

Dosis elevadas prolongadas de vitamina K sintética (menadiona) pueden producir anemia hemolítica e ictericia en el lactante por sus efectos tóxicos sobre la membrana de los eritrocitos; por lo tanto no se usa para tratar la carencia de vitamina K. No se ha estimado el LS para la vitamina K.

XIV. VITAMINA E

Son 8 tocoferoles naturales; el α-tocoferol es el más activo (fig. 28-28). La función principal de la vitamina E es como antioxidante en la prevención de la oxidación no enzimática de componentes celulares (p. ej., peroxidación de los AG poliinsaturados por el oxígeno molecular y los radicales libres).

Figura 28-28 Estructura de la vitamina E.

A. Distribución y necesidades de vitamina E

Abunda en los aceites vegetales, mientras que el hígado y los huevos contienen cantidades moderadas. La CDR para el α-tocoferol es de 15 mg/día para los adultos. Las necesidades de vitamina E aumentan a medida que aumenta el aporte de AG poliinsaturados para limitar la peroxidación de los AG.

B. Carencia de vitamina E

Los recién nacidos tienen pocas reservas de vitamina E, pero la leche materna (y la leche maternizada) contiene la vitamina. A los lactantes con muy bajo peso al nacer se les pueden administrar complementos para evitar la hemólisis y la retinopatía asociadas a carencia de vitamina E. Cuando se observa en adultos, la carencia suele asociarse a absorción o transporte defectuosos de lípidos. [Nota: la abetalipoproteinemia, causada por una alteración en la formación de quilomicrones (y VLDL), produce carencia de vitamina E (v. pág. 231).]

C. Indicaciones clínicas

No se recomienda la administración de vitamina E para prevenir enfermedades crónicas, como las cardiopatías coronarias o el cáncer. Los ensayos clínicos en los que se utilizó la administración complementaria de vitamina E han sido decepcionantes. Por ejemplo, los participantes en el Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study que recibieron dosis elevadas de vitamina E no sólo no obtuvieron beneficio cardiovascular alguno, sino que presentaron mayor incidencia de ictus.

D. Toxicidad de la vitamina E

La vitamina E es la menos tóxica de las vitaminas liposolubles y no se ha observado toxicidad alguna a dosis de 300 mg/día (LS = 1 000 mg/día).

> Las poblaciones que consumen dietas ricas en frutas y verduras tienen una menor incidencia de algunas enfermedades crónicas. Sin embargo, los ensayos clínicos no han permitido demostrar que se obtengan beneficios con la administración de complementos de vitaminas A, C o E, multivitaminas con ácido fólico, o combinaciones antioxidantes para la prevención del cáncer o de la enfermedad cardiovascular.

Las vitaminas se resumen en la figura 28-29.

VITAMINA	OTROS NOMBRES	FORMA ACTIVA	FUNCIÓN
Ácido fólico	—	Ácido tetrahidrofólico	Transferencia de unidades monocarbonadas; síntesis de metionina, purinas y monofosfato de timidina
Vitamina B_{12}	Cobalamina	Metilcobalamina Desoxiadenosil cobalamina	Coenzima para las reacciones: Homocisteína → metionina Metilmalonil-CoA → succinil-CoA
Vitamina C	Ácido ascórbico	Ácido ascórbico	Antioxidante Coenzima para las reacciones de hidroxilación, por ejemplo: En el procolágeno: prolina → hidroxiprolina lisina → hidroxilisina
Vitamina B_6	Piridoxina Piridoxamina Piridoxal	Fosfato de piridoxal	Coenzima para enzimas, en particular en el metabolismo de aminoácidos
Vitamina B_1	Tiamina	Pirofosfato de tiamina	Coenzima de enzimas que catalizan: Piruvato → acetil-CoA α-cetoglutarato → succinil-CoA Ribosa 5-P + xilulosa 5-P → sedoheptulosa 7-P + gliceraldehído 3-P Oxidación de α-cetocácidos de cadena ramificada
Niacina	Ácido nicotínico Nicotinamida	NAD^+, $NADP^+$	Transferencia de electrones
Vitamina B_2	Riboflavina	FMN, FAD	Transferencia de electrones
Biotina	—	Biotina ligada a enzima	Reacciones de carboxilación
Ácido pantoténico	—	Coenzima A	Transportador de acilos
			HIDROSOLUBLES
			LIPOSOLUBLES
Vitamina A	Retinol Retinal Ácido retinoico β-caroteno	Retinol Retinal Ácido retinoico	Mantenimiento de la reproducción Visión Promoción del crecimiento Diferenciación y mantenimiento de los tejidos epiteliales Expresión génica
Vitamina D	Colecalciferol Ergocalciferol	1,25-dihidroxi-colecalciferol	Captación de calcio Expresión génica
Vitamina K	Menadiona Menaquinona Filoquinona	Menadiona Menaquinona Filoquinona	γ-carboxilación de los residuos de glutamato en los factores de coagulación y otras proteínas
Vitamina E	α-tocoferol	Cualquiera de los derivados del tocoferol	Antioxidante

CARENCIA	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TOXICIDAD	NOTAS
Anemia megaloblástica Defectos del tubo neural	Anemia Defectos de nacimiento	Ninguna	La administración de niveles elevados de folato puede enmascarar la carencia de vitamina B_{12}
Anemia perniciosa Demencia Degeneración medular	Anemia megaloblástica Síntomas neuropsiquiátricos	Ninguna	La anemia perniciosa se trata con vitamina B_{12} intramuscular o con dosis elevadas por vía oral
Escorbuto	Encías esponjosas, inflamadas Dientes sueltos Mala cicatrización de las heridas	Ninguna	No se han establecido los beneficios de la administración de complementos en ensayos controlados
Poco frecuente	Glositis Neuropatía	Sí	La isoniazida puede inducir carencia. Se produce neuropatía sensorial a dosis elevadas
Beriberi Síndrome de Wernicke-Kórsakov (más frecuente en alcohólicos)	Taquicardia, vómitos, convulsiones Apatía, pérdida de memoria, movimientos oculares	Ninguna	—
Pelagra	Dermatitis Diarrea Demencia	Ninguna	Dosis elevadas de niacina utilizadas para el tratamiento de la hiperlipidemias
Poco frecuente	Dermatitis Estomatitis angular	Ninguna	—
Poco frecuente	—	Ninguna	El consumo de grandes cantidades de clara de huevo cruda (que contiene una proteína de unión a biotina, la avidina) puede inducir una carencia de biotina
Poco frecuente	—	Ninguna	— **HIDROSOLUBLES**
Impotencia Ceguera nocturna Retraso del crecimiento Xeroftalmía	Aumento del umbral visual Sequedad de la córnea	Sí	**LIPOSOLUBLES** El β-caroteno no es tóxico, pero no se recomienda su administración complementaria El exceso de vitamina A puede aumentar la incidencia de fracturas
Raquitismo (en niños) Osteomalacia (en adultos)	Huesos blandos, dúctiles	Sí	La vitamina D no es una vitamina verdadera porque puede sintetizarse en la piel. La aplicación de lociones de protección solar o un color de piel oscuro reducen esta síntesis
Recién nacido Poco frecuente en adultos	Hemorragia	Poco frecuente	Las bacterias intestinales producen vitamina K La carencia de vitamina K es común en recién nacidos Se recomienda el tratamiento intramuscular con vitamina K al nacer
Poco frecuente	La fragilidad eritrocitaria induce anemia hemolítica	Ninguna	Los beneficios de la administración de complementos no se han establecido en ensayos controlados

Figura 28-29 Resumen de las vitaminas *(continúa)*. CoA, coenzima A; FAD, dinucleótido de flavina y adenina; FMN, mononucleótido de flavina; NAD (P), dinucleótido (fosfato) de nicotinamida y adenina; P, fosfato. Resumen de las vitaminas.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

Para las preguntas 28.1-28.5, establecer la correspondencia entre la carencia vitamínica y la consecuencia clínica.

A. Ácido fólico.
B. Niacina.
C. Vitamina A.
D. Vitamina B_{12}.
E. Vitamina C.
F. Vitamina D.
G. Vitamina E.
H. Vitamina K.

Respuestas correctas = H, B, A, C, E. Se requiere vitamina K para la formación de residuos de γ-carboxiglutamato en varias proteínas de la coagulación sanguínea. Por consiguiente, una carencia de vitamina K produce una tendencia a la hemorragia. La carencia de niacina se caracteriza por las tres «D»: diarrea, dermatitis y demencia (así como la muerte si no se trata). La carencia de ácido fólico puede producir defectos del tubo neural en el feto en desarrollo. La ceguera nocturna es uno de los primeros signos de carencia de vitamina A. Los bastones de la retina detectan las imágenes en blanco y negro y funcionan mejor con poca luz, por ejemplo de noche. La rodopsina, el pigmento visual de los bastones, consta de enlace 11-*cis* retinal con la opsina. Se requiere vitamina C para la hidroxilación de prolina y lisina durante la síntesis de colágeno. La carencia grave de vitamina C (escorbuto) produce alteraciones en el tejido conjuntivo que se manifiestan en forma de gingivitis, dientes flojos, fragilidad capilar, anemia y fatiga.

28.1 Hemorragia.

28.2 Diarrea y dermatitis.

28.3 Defectos del tubo neural.

28.4 Ceguera nocturna.

28.5 Gingivitis y dientes flojos.

28.6 Una mujer de 52 años acude a la consulta con fatiga de varios meses de duración. Las pruebas analíticas revelan anemia macrocítica, una menor concentración de hemoglobina, concentración elevada de homocisteína y concentración normal de ácido metilmalónico. ¿De cuál de los siguientes componentes es más probable que sufra carencia esta mujer?

A. Ácido fólico.

B. Ácido fólico y vitamina B_{12}.

C. Hierro.

D. Vitamina C.

Respuesta correcta = A. La anemia macrocítica se observa en la carencia de ácido fólico, vitamina B_{12} o ambas. La vitamina B_{12} sólo se utiliza en dos reacciones del organismo: la remetilación de homocisteína a metionina, que requiere ácido fólico (en forma de tetrahidrofolato [THF]), y en la conversión de metilmalonil-coenzima A a succinilcoenzima A, que no requiere THF. La concentración elevada de homocisteína y la concentración normal de ácido metilmalónico en la sangre de la paciente reflejan una carencia de ácido fólico como causa de la anemia macrocítica. La carencia de hierro provoca anemia microcítica, al igual que puede hacerlo la carencia de vitamina C.

28.7 Una niña afroamericana de 10 meses, cuya familia se trasladó recientemente de Maine a Virginia, es evaluada por el aspecto encorvado de las piernas. Los padres notifican que el bebé aún se alimenta con leche materna y no toma complementos. Los estudios radiológicos confirman la sospecha de raquitismo por carencia de vitamina D. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones concernientes a la vitamina D es correcta?

A. Una carencia provoca un aumento de la secreción de calbindina.

B. La enfermedad renal crónica provoca una sobreproducción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol).

C. El 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol) es la forma activa de la vitamina.

D. Es necesaria en la dieta de sujetos con poca exposición solar.

E. En sus acciones intervienen la unión a receptores acoplados a proteína G.

F. Contrarresta el efecto de la hormona paratiroidea.

Respuesta correcta = D. Se requiere vitamina D en la dieta en sujetos con exposición solar limitada, como los que viven en latitudes septentrionales como Maine y las personas de piel oscura. Obsérvese que la leche materna es pobre en vitamina D y la falta de complementos aumenta el riesgo de carencia. La carencia de vitamina D disminuye la síntesis de calbindina. La enfermedad renal crónica disminuye la producción de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), la forma activa de la vitamina. La vitamina D se une a receptores nucleares y altera la transcripción génica. Sus efectos son sinérgicos con la hormona paratiroidea.

28.8 ¿Por qué una carencia de vitamina B_6 produce hipoglucemia en ayunas? ¿La carencia de qué otra vitamina también podría causar hipoglucemia?

Se requiere vitamina B_6 para la degradación de la glucógeno fosforilasa. Una carencia produciría hipoglucemia en ayunas. Además, una carencia de biotina (necesaria para la piruvato carboxilasa de la gluconeogénesis) también provocaría hipoglucemia en ayunas.

SECCIÓN VI:

Almacenamiento y expresión de la información genética

Estructura, replicación y reparación del ADN

29

I. VISIÓN GENERAL

Los ácidos nucleicos son necesarios para el almacenamiento y la expresión de la información genética. Hay dos tipos de ácidos nucleicos químicamente distintos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN; v. cap. 30). El ADN, el depósito de la información genética, está presente no sólo en los cromosomas en el núcleo de los organismos eucariotas, sino también en las mitocondrias y en los cloroplastos de las plantas. Las células procariotas, que carecen de núcleo, tienen un solo cromosoma, pero pueden también contener ADN no cromosómico en forma de plásmidos. La información genética encontrada en el ADN se copia y se transmite a las células hijas a través de la replicación del ADN. El ADN contenido en un huevo fertilizado codifica la información que dirige el desarrollo de un organismo, el cual puede consistir en la producción de miles de millones de células. Cada célula está especializada y expresa solamente las funciones necesarias para desempeñar su función en el mantenimiento del organismo. Por consiguiente, el ADN no sólo debe ser capaz de duplicarse exactamente cada vez que se divide una célula, sino también de hacer que la información que contiene se exprese selectivamente. La transcripción (síntesis de ARN) es la primera etapa en la expresión de la información genética (v. cap. 30). A continuación, el código contenido en la secuencia de nucleótidos de las moléculas de ARN mensajero se traduce (síntesis de proteínas; v. cap. 31), completando así la expresión del gen. La regulación de la expresión génica se comenta en el capítulo 32.

> El flujo de información del ADN al ARN y a las proteínas se denomina «dogma central» de la biología molecular (fig. 29-1) y permite describir a todos los organismos, con excepción de algunos virus que tienen ARN como depósito de su información genética.

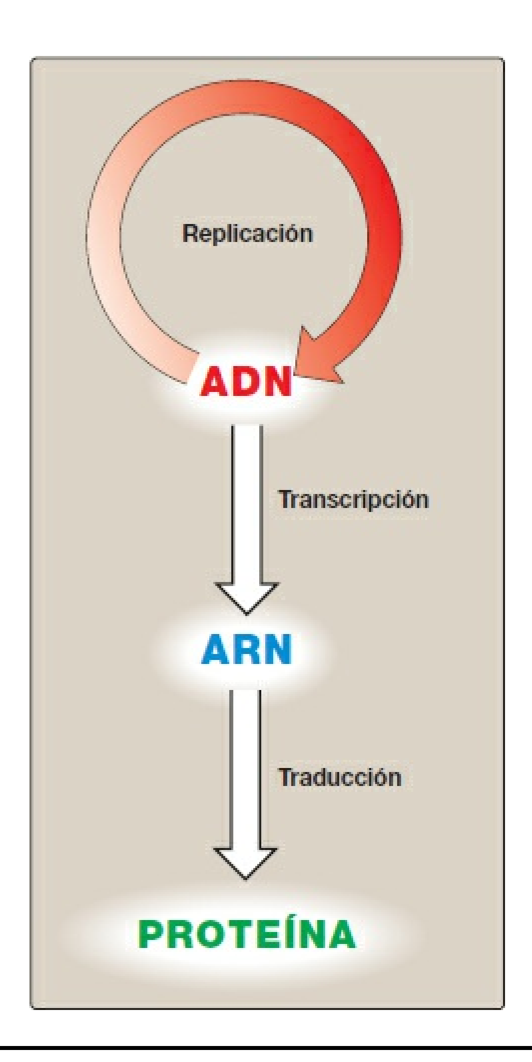


Figura 29-1 El «dogma central» de la biología molecular.

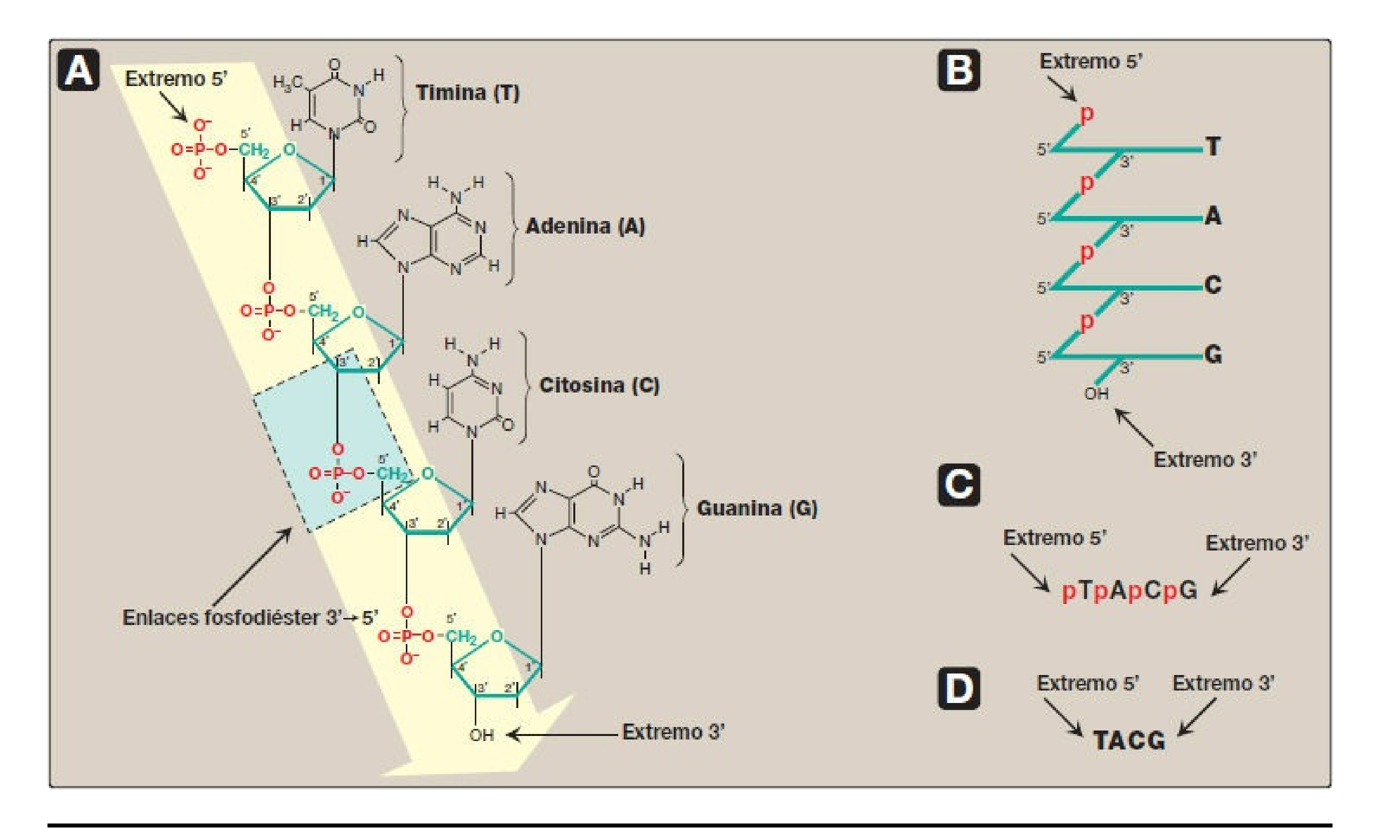


Figura 29-2 A. Cadena de ADN con la secuencia de nucleótidos escrita en dirección 5' → 3'. Se muestran un enlace fosfodiéster 3' → 5' resaltado en el recuadro azul y el esqueleto de desoxirribosa-fosfato sombreado en amarillo. **B.** Cadena de ADN escrita de forma más estilizada para destacar el esqueleto de desoxirribosa-fosfato. **C.** Una representación más sencilla de la secuencia de nucleótidos. **D.** La representación más simple (y más común) con las abreviaturas de las bases escritas en la dirección convencional 5' → 3'.

II. ESTRUCTURA DEL ADN

El ADN es un polímero de monofosfatos de desoxirribonucleósidos unidos covalentemente por medio de enlaces fosfodiéster 3'→5'. Con la excepción de algunos virus que contienen ADN de hebra simple (ADNhs, monocatenario), el ADN existe como molécula de doble hebra (ADNdh, bicatenario), en la que las dos hebras se enrollan entre sí formando una doble hélice. [Nota: la secuencia de los monofosfatos de desoxirribonucleósidos unidos constituye la estructura primaria, mientras que la doble hélice constituye la estructura secundaria.] En las células eucariotas, el ADN se encuentra asociado con diversos tipos de proteínas (conocidas en conjunto como nucleoproteínas) presentes en el núcleo, mientras que en los procariotas, el complejo proteína-ADN está presente en una región carente de membrana conocida como nucleoide.

A. Enlaces fosfodiéster 3'→5'

Los enlaces fosfodiéster unen el grupo 3'-hidroxilo de la desoxipentosa de un nucleótido al grupo 5'-hidroxilo de la desoxipentosa de un nucleótido adyacente a través de un grupo fosforilo (fig. 29-2). La larga cadena, no ramificada, resultante tiene polaridad, con un extremo 5' (el extremo con el fosfato libre) y un extremo 3' (el

extremo con el hidroxilo libre) que no están unidos a otros nucleótidos. Las bases localizadas a lo largo del esqueleto de desoxirribosa-fosfato resultante, por convención, se escriben siempre en orden desde el extremo 5' hacia el extremo 3' de la cadena. Por ejemplo, la secuencia de bases del ADN de la figura 29-2 D (5'-TACG-3') se lee «timina, adenina, citosina, guanina». Los enlaces fosfodiéster entre los nucleótidos pueden ser hidrolizados enzimáticamente por una familia de *nucleasas:* las *desoxirribonucleasas* para el ADN y las *ribonucleasas* para el ARN o escindidos hidrolíticamente por medio de productos químicos. [Nota: sólo el ARN es escindido por álcali.]

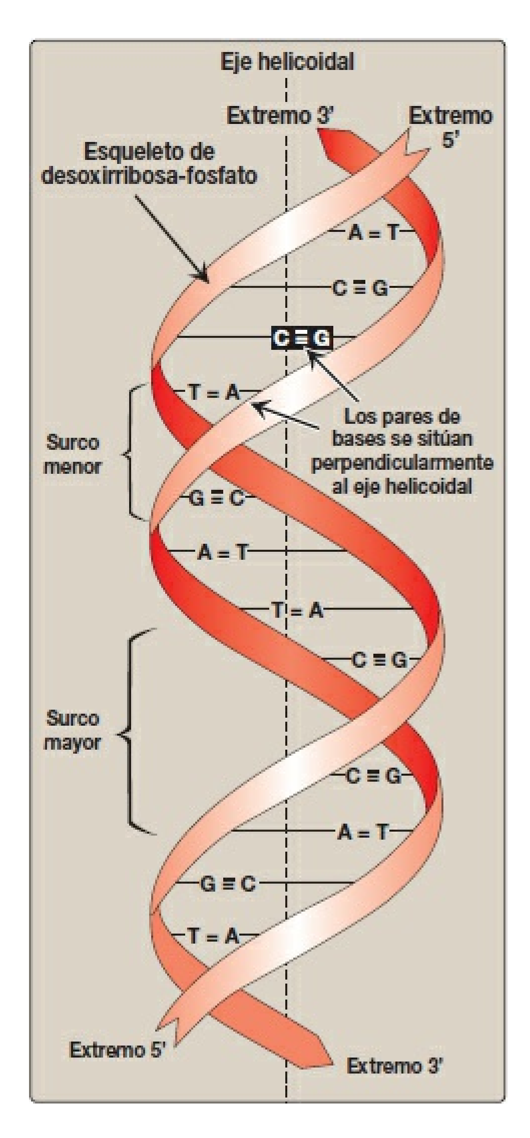


Figura 29-3 Doble hélice del ADN. Se ilustran algunas de sus características estructurales principales.

B. Doble hélice

En la doble hélice, las dos cadenas se enrollan alrededor de un eje común llamado eje helicoidal. Las cadenas están apareadas de una manera antiparalela (es decir, el extremo 5' de una hebra está apareado con el extremo 3' de la otra hebra), tal como

se muestra en la figura 29-3. En la hélice de ADN, el esqueleto hidrófilo de desoxirribosa-fosfato de cada cadena está en la parte externa de la molécula, mientras que las bases hidrófobas están apiladas en la parte interna. La estructura general se asemeja a una escalera de caracol. La relación espacial entre las dos hebras en la hélice crea un surco mayor (ancho) y un surco menor (estrecho). Estos surcos proporcionan acceso y posibilitan la unión de las proteínas reguladoras a sus secuencias de reconocimiento específicas a lo largo de la cadena del ADN. [Nota: ciertos antineoplásicos, como la dactinomicina (actinomicina D), ejercen su efecto citotóxico intercalándose en el surco estrecho de la doble hélice del ADN e interfiriendo así en la síntesis del ADN y del ARN.]

1. **Apareamiento de bases:** las bases de una hebra del ADN se aparean con las bases de la segunda hebra, de tal manera que una adenina (A) está siempre apareada con una timina (T) y una citosina (C) está siempre apareada con una guanina (G). [Nota: los pares de bases se disponen perpendiculares al eje helicoidal (v. fig. 29-3).] Por consiguiente, una cadena de polinucleótidos de la doble hélice del ADN es siempre el complemento de la otra y, dada la secuencia de bases de una cadena, puede determinarse la secuencia de bases de la cadena complementaria (fig. 29-4). [Nota: el apareamiento específico de las bases en el ADN justifica la regla de Chargaff, según la cual la cantidad de A en cualquier muestra de ADNdh es igual a la cantidad de T, la cantidad de G es igual a la cantidad de C y la cantidad total de purinas es igual a la cantidad total de pirimidinas.] Los pares de bases se mantienen unidos mediante enlaces de hidrógeno: 2 entre A y T y 3 entre G y C (fig. 29-5). Estos enlaces de hidrógeno, más las interacciones hidrófobas entre las bases apiladas, estabilizan la estructura de la doble hélice.

2. **Separación de las dos hebras de ADN en la doble hélice:** las dos hebras de la doble hélice se separan cuando se rompen los enlaces de hidrógeno entre las bases apareadas. La rotura puede producirse en el laboratorio si se altera el pH de la disolución del ADN de modo que se ionicen las bases del nucleótido o si se calienta la disolución. [Nota: los enlaces fosfodiéster no se rompen con este tratamiento.] Cuando se expone el ADN al calor, la temperatura a la cual se pierde la mitad de la estructura helicoidal se define como la temperatura de fusión (T_f). La pérdida de estructura helicoidal en el ADN, llamada desnaturalización, puede controlarse midiendo su absorbancia a 260 nm. [Nota: el ADNhs tiene una absorbancia relativa más alta que el ADNdh a esa longitud de onda.] Puesto que hay 3 enlaces de hidrógeno entre G y C pero solamente 2 entre A y T, el ADN que contiene concentraciones elevadas de A y de T se desnaturaliza a una temperatura más baja que el ADN rico en G y C (fig. 29-6). En condiciones adecuadas, las hebras complementarias del ADN pueden volver a formar la doble hélice por el proceso denominado renaturalización (o reapareamiento). [Nota: la separación de las dos hebras sobre las regiones cortas tiene lugar durante la síntesis de ADN y de ARN.]

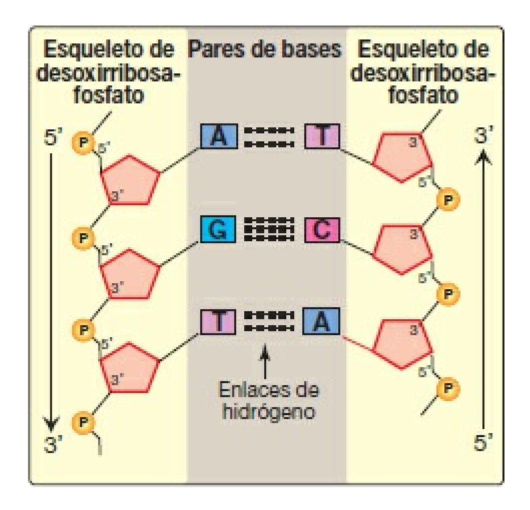


Figura 29-4 Dos secuencias de ADN complementarias. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

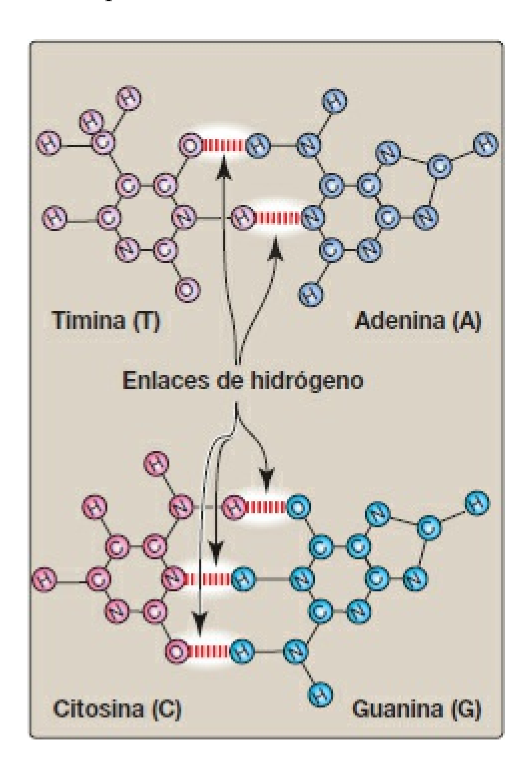


Figura 29-5 Enlaces de hidrógeno entre las bases complementarias.

3. **Formas estructurales de la doble hélice:** hay tres formas estructurales principales del ADN: la forma B, descrita por Watson y Crick en 1953, la forma A y la forma Z. La forma B es una hélice dextrógira con 10 pares de bases por vuelta (o giro) de 360° de la hélice y con los planos de las bases perpendiculares al eje helicoidal. Se cree que el ADN cromosómico está constituido principalmente por ADN-B (en la figura 29-7 se muestra un modelo espacial del ADN-B). La forma A se produce deshidratando moderadamente la forma B. Es también una hélice dextrógira, pero hay 11 pares de bases por vuelta y los planos de los pares de bases están inclinados 20° con respecto a la perpendicular al eje helicoidal. La conformación que se

encuentra en los híbridos ADN-ARN o en las regiones de doble hebra ARN-ARN es probablemente muy parecida a la forma A. La forma ADN-Z es una hélice levógira que contiene 12 pares de bases por vuelta (v. fig. 29-7). [Nota: el esqueleto de desoxirribosa-fosfato «zigzaguea», de ahí el nombre ADN-«Z».] En las regiones del ADN que tienen una secuencia de purinas y pirimidinas alternas pueden producirse estiramientos de ADN-Z de forma natural (p. ej., en el poli GC). Las transiciones entre las formas helicoidales B y Z del ADN pueden desempeñar una función en la regulación de la expresión génica.

C. Moléculas de ADN lineal y circular

Cada cromosoma del núcleo de una célula eucariota contiene una larga molécula lineal de ADNdh, que está unida a una mezcla compleja de proteínas (histonas y no histonas, v. pág. 409) para formar la cromatina. Los eucariotas tienen moléculas de ADNdh circular cerrado en sus mitocondrias, al igual que las plantas en los cloroplastos. Un organismo procariota típicamente contiene una única molécula de ADNdh circular. [Nota: el ADN circular es «superenrollado», es decir, la doble hélice se enrolla sobre sí misma una o más veces. El superenrollamiento puede provocar superenrollamiento positivo o negativo del ADN. El superenrollamiento, un tipo de estructura terciaria, compacta el ADN.] Cada cromosoma procariota está asociado con proteínas no histonas que ayudan a compactar el ADN para formar un nucleoide. Además, la mayoría de las especies de bacterias también contienen pequeñas moléculas de ADN circular extracromosómico llamadas plásmidos. El ADN de los plásmidos lleva información genética y se replica de forma sincronizada o no con la división cromosómica. [Nota: el uso de plásmidos como vectores en la tecnología del ADN recombinante se describe en el capítulo 33.]

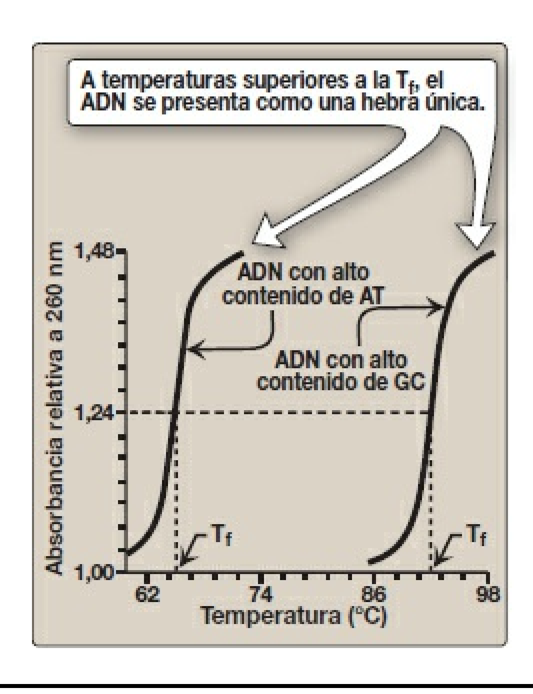


Figura 29-6 Temperaturas de fusión (T_f) de moléculas de ADN con diferentes composiciones de nucleótidos.

> Los plásmidos pueden llevar genes que confieren a la bacteria hospedadora resistencia a los antibióticos y pueden facilitar la transferencia de información genética de una bacteria a otra.

III. ETAPAS EN LA SÍNTESIS DEL ADN DE LOS PROCARIOTAS

Cuando se separan las dos hebras de la doble hélice del ADN, cada una puede servir como plantilla para la replicación de una nueva hebra complementaria. Esto produce dos moléculas hijas, cada una de las cuales contiene dos hebras de ADN con una orientación antiparalela (v. fig. 29-3). Este proceso se denomina replicación semiconservadora porque, aunque el dúplex original se separa en dos mitades (y, por consiguiente, «no se conserva» como una entidad), cada una de las hebras originales permanece intacta en cada uno de los dos dúplex nuevos (fig. 29-8). Las enzimas que intervienen en el proceso de replicación del ADN son *polimerasas* dirigidas por una plantilla que pueden sintetizar la secuencia complementaria de cada hebra con extraordinaria fidelidad. Las reacciones descritas en esta sección se conocieron por primera vez a partir de estudios realizados con la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) y la descripción que aquí presentamos se refiere al proceso que tiene lugar en procariotas. La síntesis de ADN en organismos superiores es más compleja, pero involucra los mismos tipos de mecanismos. En cualquier caso, el comienzo de la replicación del ADN compromete a la célula a continuar el proceso hasta que se ha replicado el genoma entero.

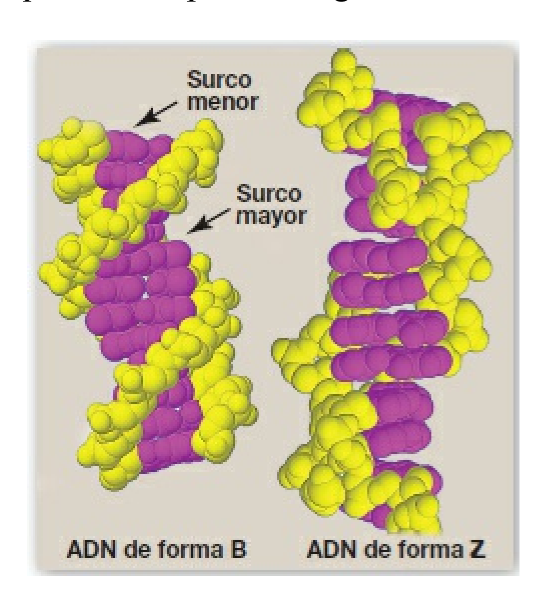


Figura 29-7 Estructuras del ADN-B y ADN-Z.

A. Separación de las dos hebras de ADN complementarias

Para que las dos hebras del ADN original se repliquen, primero deben separarse (o «fundirse»), al menos en una pequeña región, porque las *polimerasas* utilizan el ADNhs como plantilla. En los organismos procariotas, la replicación del ADN

comienza en una única secuencia de nucleótidos, un sitio conocido como el origen de la replicación, u ori (fig. 29-9 A). [Nota: esta secuencia se denomina secuencia de consenso, porque el orden de los nucleótidos es esencialmente el mismo en cada sitio.] El ori incluye segmentos ricos en AT que facilitan la fusión. En los eucariotas, la replicación comienza en múltiples sitios a lo largo de la hélice de ADN (fig. 29-9 B). Tener múltiples orígenes de replicación proporciona rapidez al mecanismo de replicación, dada la longitud de las moléculas de ADN eucariota.

B. Formación de la horquilla de replicación

A medida que las dos hebras se desenrollan y separan, tiene lugar la síntesis en dos horquillas de replicación que se separan del origen en direcciones opuestas (bidireccionalmente), generando una burbuja de replicación (v. fig. 29-9). [Nota: el término «horquilla de replicación» deriva de la estructura en forma de Y en la que los dientes de la horquilla representan las hebras separadas (fig. 29-10).]

1. **Proteínas necesarias para la separación de las hebras del ADN:** la iniciación de la replicación del ADN requiere el reconocimiento del origen por un grupo de proteínas que forman el complejo precebador. Estas proteínas son las responsables de mantener la separación de las hebras originales y de desenrollar la doble hélice por delante de la horquilla de replicación que avanza. Estas proteínas son las siguientes:

   a. **Proteína DnaA:** la proteína *DnaA* se une a secuencias nucleotídicas específicas (recuadros de *DnaA*) en el origen de replicación y da lugar a regiones cortas ricas en AT dispuestas en tándem (una tras otra) en el origen que se va a separar. La fusión es dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) y provoca la separación de las hebras y la formación de regiones localizadas de ADNhs.

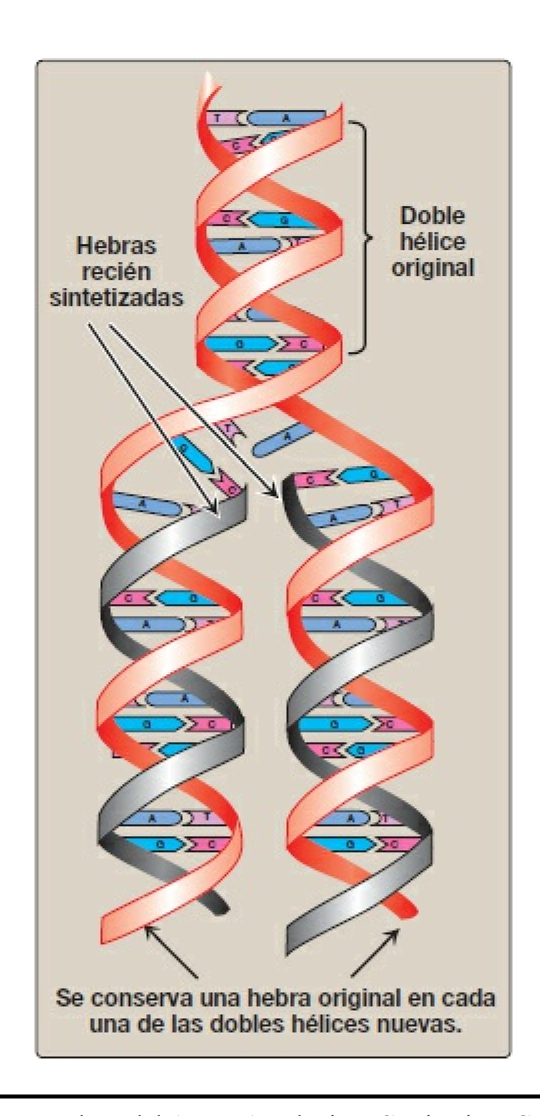


Figura 29-8 Replicación semiconservadora del ADN. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

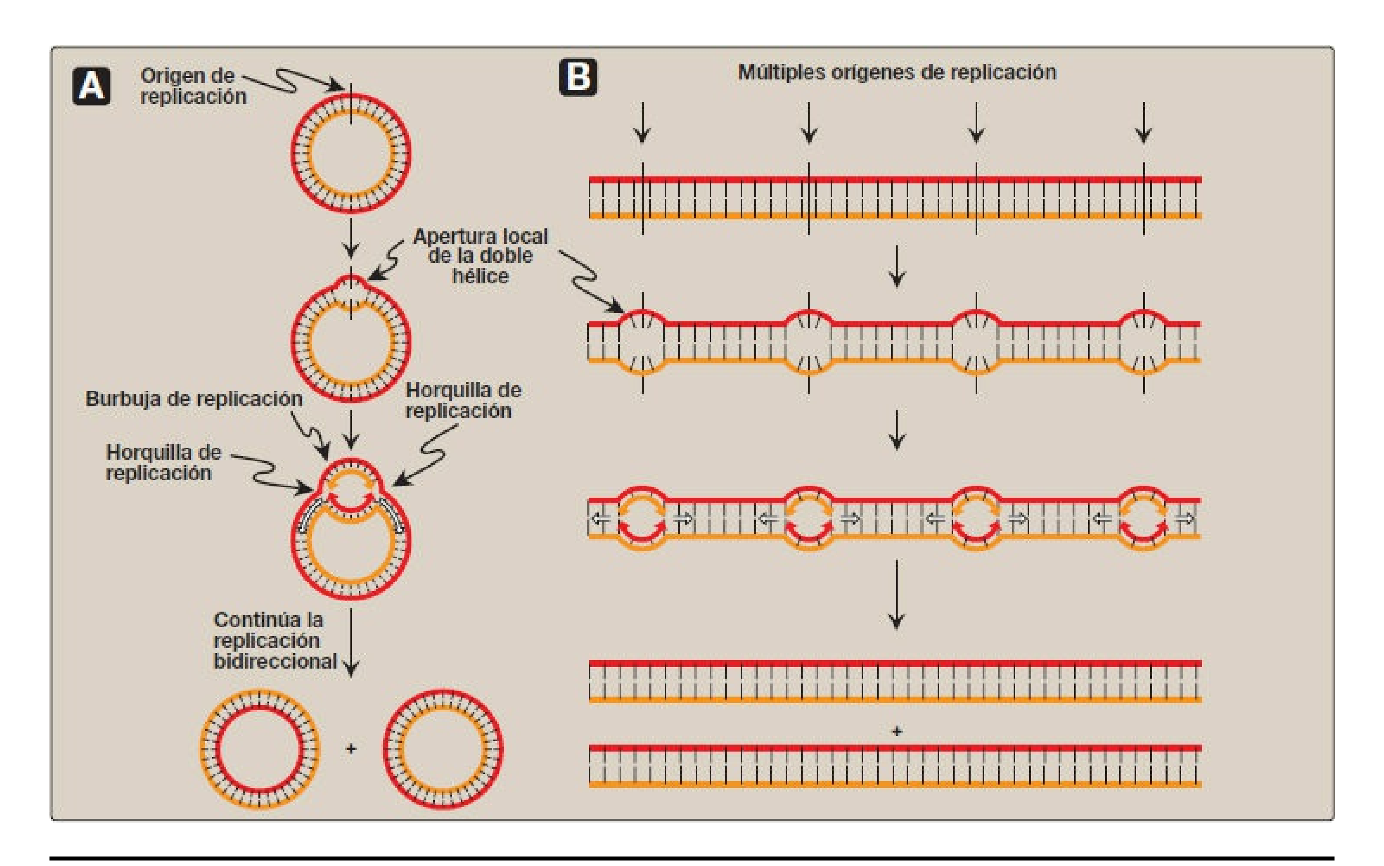


Figura 29-9 Replicación del ADN: orígenes y horquillas de replicación. **A.** Pequeño ADN circular procariota. **B.** ADN eucariota muy largo.

b. Helicasas del ADN: estas enzimas se unen al ADNhs cerca de la horquilla de replicación y a continuación se mueven hacia la región de doble hélice vecina y fuerzan la separación de las hebras; en efecto, desenrollan la doble hélice. Las *helicasas* requieren la energía proporcionada por el ATP (fig. 29-10). La separación en la horquilla de replicación provoca el superenrollamiento en otras regiones de la molécula de ADN. [Nota: la *DnaB* es la principal *helicasa* de la replicación en *E. coli*. Su unión al ADN requiere *DnaC*.]

c. Proteína de unión al ADN de hebra simple: esta proteína se une al ADNhs generado por las *helicasas* (v. fig. 29-10). La unión es cooperativa (es decir, la unión de una molécula de proteína de unión de hebra simple [SSB, *single-stranded binding*] facilita la unión fuerte a la hebra de ADN de las otras moléculas de proteína SSB). Las proteínas SSB no son enzimas, sino que actúan alterando el equilibrio entre el ADNdh y el ADNhs en la dirección de las formas de hebra simple. Estas proteínas no sólo mantienen las dos hebras de ADN separadas en el área del origen de replicación, proporcionando así la plantilla de hebra simple requerida por las *polimerasas,* sino que también protegen al ADN de las *nucleasas* que degradan el ADNhs.

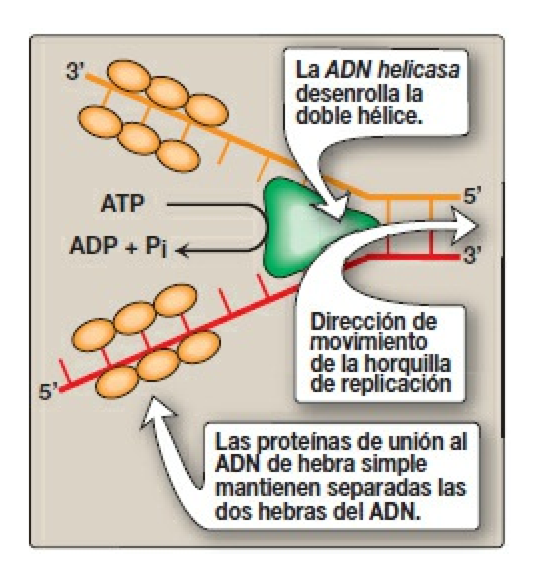


Figura 29-10 Proteínas responsables de mantener la separación de las hebras originales y de desenrollar la doble hélice por delante de la horquilla de replicación que avanza (⤚). ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

2. **Solución al problema del superenrollamiento:** a medida que las dos hebras de la doble hélice se separan se encuentran con un problema, a saber, la aparición de superenrollamientos positivos en la región de ADN situada por delante de la horquilla de replicación, como resultado del enrollamiento (fig. 29-11), y la aparición de superenrollamientos negativos en la región situada por detrás de ésta. La acumulación de superenrollamientos positivos interfiere en el desenrollamiento ulterior de la doble hélice. [Nota: el superenrollamiento puede demostrarse cogiendo fuertemente un extremo de un cable telefónico helicoidal mientras se gira el otro extremo. Si se gira el cable en la dirección que comprime las espirales, el cable se enrollará alrededor de sí mismo en el espacio para formar superenrollamientos positivos. Si se gira el cable en la dirección que afloja las espirales, el cable se enrollará alrededor de sí mismo en la dirección opuesta para formar los superenrollamientos negativos.] Para solucionar este problema existe un grupo de enzimas llamadas *topoisomerasas del ADN,* que son responsables de eliminar los superenrollamientos de la hélice escindiendo transitoriamente una o ambas hebras de ADN.

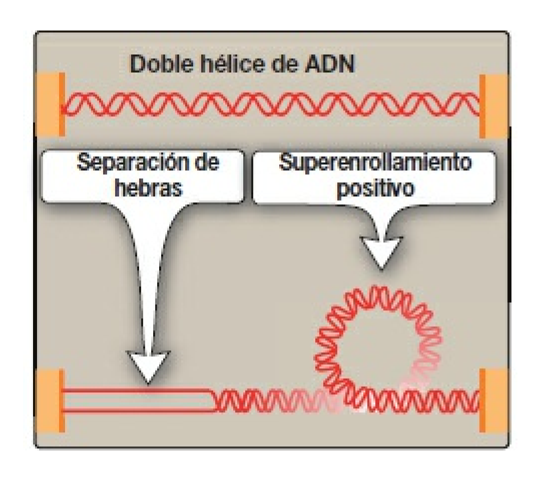


Figura 29-11 Superenrollamiento positivo como resultado de la separación de las hebras del ADN.

a. Topoisomerasas del ADN de tipo I: estas enzimas escinden de manera reversible una hebra de la doble hélice. Tienen a la vez actividad de corte y resellado de las hebras. No requieren ATP, más bien parecen almacenar la energía del enlace fosfodiéster que escinden y vuelven a utilizar esa energía para resellar la hebra (fig. 29-12). Cada vez que se crea una «mella» transitoria en una hebra del ADN, se pasa la hebra intacta a través de la rotura antes de volver a sellarla, aliviando y relajando así los superenrollamientos acumulados. En *E. coli* las *topoisomerasas de tipo I* relajan los superenrollamientos negativos (es decir, los que contienen menos vueltas de hélice que el ADN relajado) y en numerosas células procariotas (pero no en *E. coli*) y en las células eucariotas, los superenrollamientos negativos y positivos (es decir, los que contienen menos o más vueltas de hélice que el ADN relajado).

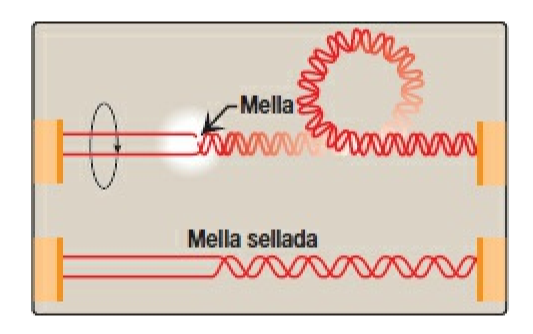


Figura 29-12 Acción de las *ADN topoisomerasas de tipo I.*

b. Topoisomerasas del ADN de tipo II: estas enzimas se unen fuertemente a la doble hélice del ADN y generan roturas transitorias en ambas hebras. A continuación, la enzima estira de la doble hélice del ADN para pasar a través de la rotura y, por último, vuelve a sellarla (fig. 29-13). Como resultado, este proceso que requiere ATP puede liberar los superenrollamientos negativos y positivos. La *ADN girasa,* una *topoisomerasa de tipo II* que se encuentra en las bacterias y las plantas, tiene la capacidad inusual de poder introducir superenrollamientos

negativos en el ADN circular usando energía de la hidrólisis del ATP. Esto facilita la futura replicación del ADN porque los superenrollamientos negativos neutralizan los superenrollamientos positivos que se han introducido durante la apertura de la doble hélice. También ayuda a la separación transitoria de las hebras, separación que es necesaria durante la transcripción (v. pág. 420).

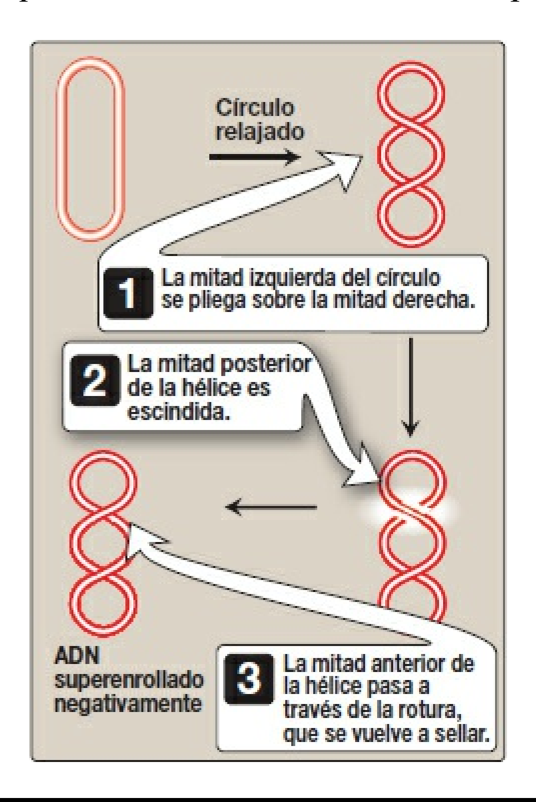


Figura 29-13 Acción de la *ADN topoisomerasa de tipo II.*

> Los antineoplásicos como las camptocecinas actúan sobre las *topoisomerasas de tipo I* humanas, mientras que el etopósido actúa sobre las topoisomerasas humanas de *tipo II*. La *ADN girasa* bacteriana es la única diana de un grupo de agentes antimicrobianos llamados fluoroquinolonas (p. ej., el ciprofloxacino).

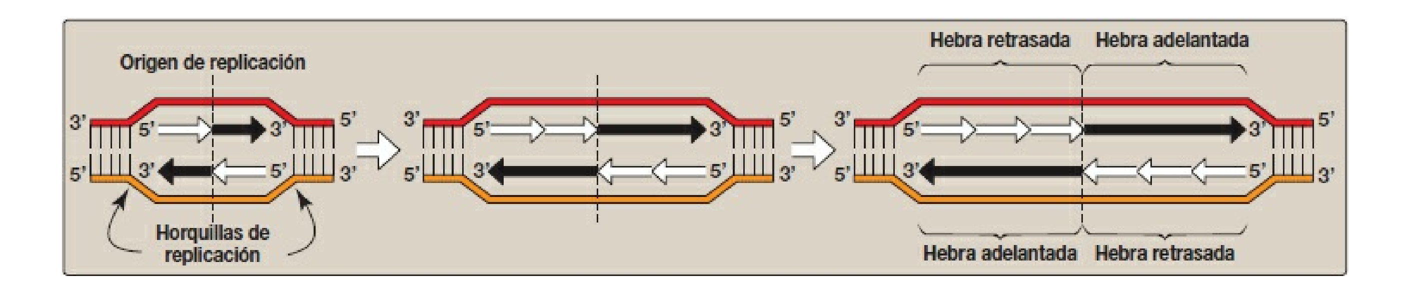


Figura 29-14 Síntesis discontinua del ADN.

C. Dirección de la replicación del ADN

Las *polimerasas del ADN* responsables de copiar las plantillas de ADN sólo pueden «leer» las secuencias de nucleótidos originales en la dirección 3'→5' y sintetizan las hebras nuevas de ADN sólo en la dirección 5'→3' (antiparalela). Por consiguiente, comenzando con una doble hélice original, los dos tramos de cadenas de nucleótidos recién sintetizadas deben crecer en direcciones opuestas, una en dirección 5'→3' hacia la horquilla de replicación y otra en dirección 5'→3' alejándose de la horquilla de replicación (fig. 29-14). Esto se logra por medio de un mecanismo ligeramente diferente en cada hebra.

1. **Hebra adelantada:** la hebra que se copia en la dirección de la horquilla de replicación que avanza se llama hebra adelantada y se sintetiza de forma continua.

2. **Hebra retrasada:** la hebra que se copia en la dirección que se aleja de la horquilla de replicación se sintetiza de manera discontinua, es decir, se copian pequeños fragmentos del ADN cerca de la horquilla de replicación. Estos cortos tramos de ADN discontinuo, denominados fragmentos de Okazaki, se unen (ligan) finalmente para convertirse en una sola hebra continua. La nueva hebra de ADN producida por este mecanismo se llama hebra retrasada.

D. ARN cebador

Las *ADN polimerasas* no pueden iniciar la síntesis de una hebra de ADN complementaria sobre una plantilla que consiste en una hebra única completa. Necesitan un cebador de ARN, una región de doble hebra corta constituida por un fragmento de ARN cuyas bases están apareadas con la plantilla del ADN y con un grupo hidroxilo libre en el extremo 3' de la hebra de ARN (fig. 29-15). Este grupo hidroxilo sirve como primer aceptor de un desoxinucleótido por acción de la *ADN polimerasa*. [Nota: recuérdese que la *glucógeno sintasa* también necesita un cebador (v. pág. 126).]

1. **Primasa:** una *ARN polimerasa* específica, llamada *primasa (DnaG)*, sintetiza los cortos fragmentos de ARN (con una longitud de aproximadamente 10 nucleótidos) que son complementarios y antiparalelos de la plantilla del ADN. En el dúplex híbrido resultante, el uracilo (U) del ARN se aparea con la A del ADN. Como se muestra en la figura 29-16, estas cortas secuencias de ARN se sintetizan constantemente en la horquilla de replicación de la hebra retrasada, pero en la hebra adelantada sólo es necesaria una secuencia de ARN en el origen de replicación. Los sustratos para este proceso son los trifosfatos de 5'-ribonucleósidos, y se libera pirofosfato con cada monofosfato de ribonucleósido que se agrega mediante la formación de un enlace fosfodiéster 3'→5'. [Nota: el ARN cebador se elimina más tarde, como se describe en la pág. 405.]

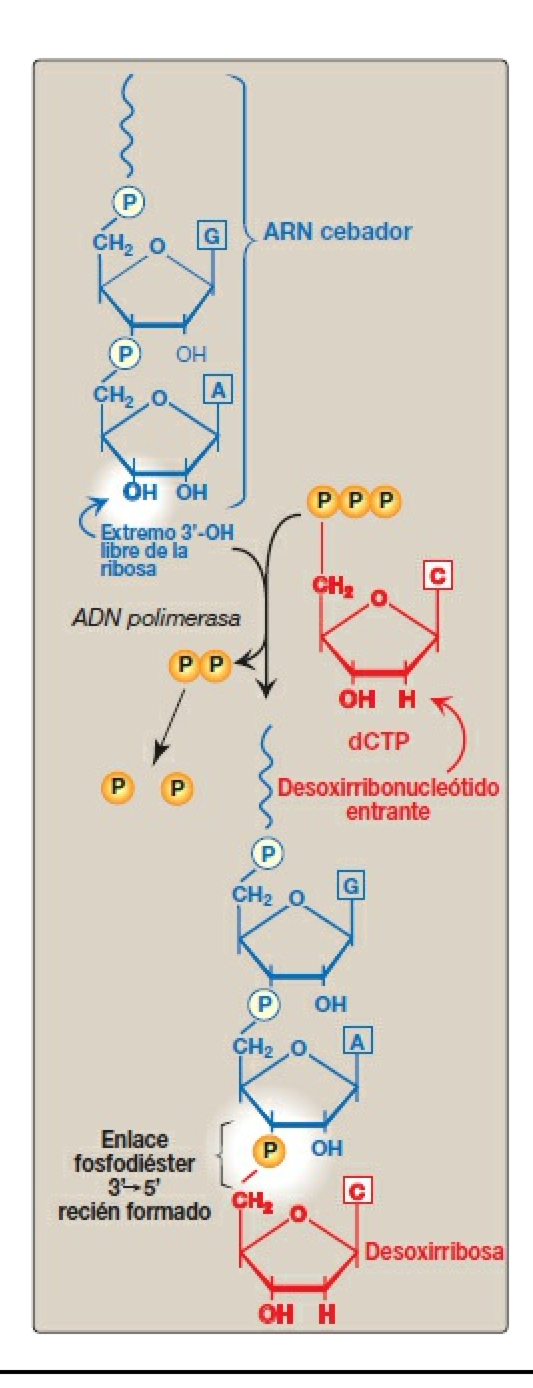


Figura 29-15 Uso de un ARN cebador para iniciar la síntesis del ADN. P, fosfato.

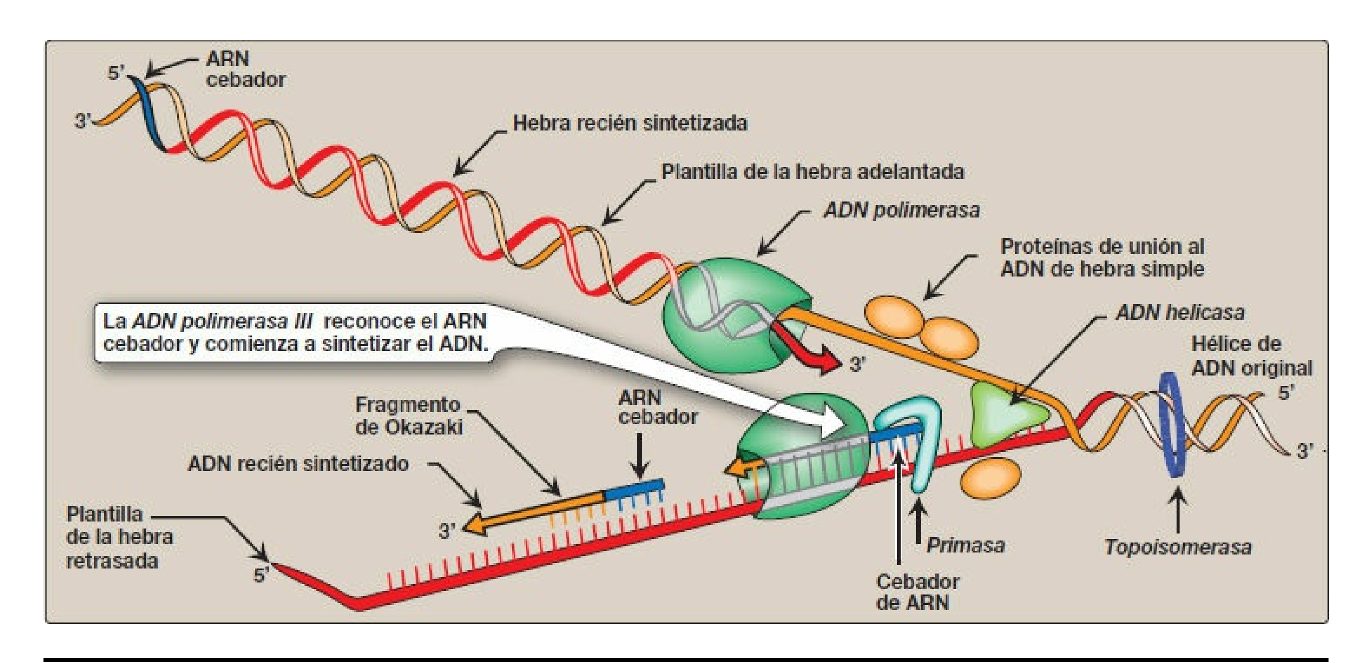


Figura 29-16 Elongación de las hebras adelantada y atrasada. [Nota: no se muestra la pinza deslizante del ADN.]

2. **Primosoma:** la adición de la *primasa* convierte el complejo precebador de proteínas necesario para la separación de las hebras de ADN en un primosoma (v. pág. 399). El primosoma genera el ARN cebador necesario para la síntesis de la hebra adelantada e inicia la formación de los fragmentos de Okazaki en la síntesis de la hebra retrasada. Igual que en la síntesis del ADN, la dirección de síntesis del cebador es 5'→3'.

E. Elongación de la cadena

Las *ADN polimerasas (ADN pol)* procariotas y eucariotas alargan una hebra nueva de ADN añadiendo los desoxirribonucleótidos de uno en uno al extremo 3' de la cadena en crecimiento (v. fig. 29-16). La secuencia de nucleótidos que se añade viene dictada por la secuencia de bases de la hebra que sirve de plantilla, con la que se aparean los nucleótidos entrantes.

1. **ADN polimerasa III:** la elongación de la cadena de ADN está catalizada por la enzima de múltiples subunidades *ADN polimerasa III (ADN pol III)*. La *ADN pol III* usa el grupo hidroxilo 3' del ARN cebador como aceptor del primer desoxirribonucleótido y comienza a añadir los nucleótidos a lo largo de la plantilla de hebra única que especifica la secuencia de bases de la nueva cadena sintetizada. La *ADN pol III* es una enzima muy «procesiva» (es decir, permanece unida a la hebra que actúa de plantilla a medida que avanza y no tiene que disociarse y volver a unirse antes de añadir cada nucleótido nuevo). La «procesividad» de la *ADN pol III* es consecuencia de que su subunidad β forma un anillo que rodea la hebra de ADN que actúa de plantilla y se desplaza por ella, actuando así como una pinza deslizante por el ADN. [Nota: en la formación de la pinza intervienen un complejo proteínico, el cargador de la pinza y la hidrólisis de ATP.] La hebra nueva crece en dirección

5’→3’, antiparalela a la hebra original (v. fig. 29-16). Los nucleótidos sustrato son los trifosfatos de 5’-desoxirribonucleósidos. Cuando se añade un nuevo monofosfato de desoxinucleósido a la cadena creciente se libera el pirofosfato (PP_i) (v. fig. 29-15). La hidrólisis del PP_i a 2 P_i significa que se usan en total dos enlaces de alta energía para dirigir la adición de cada desoxinucleótido.

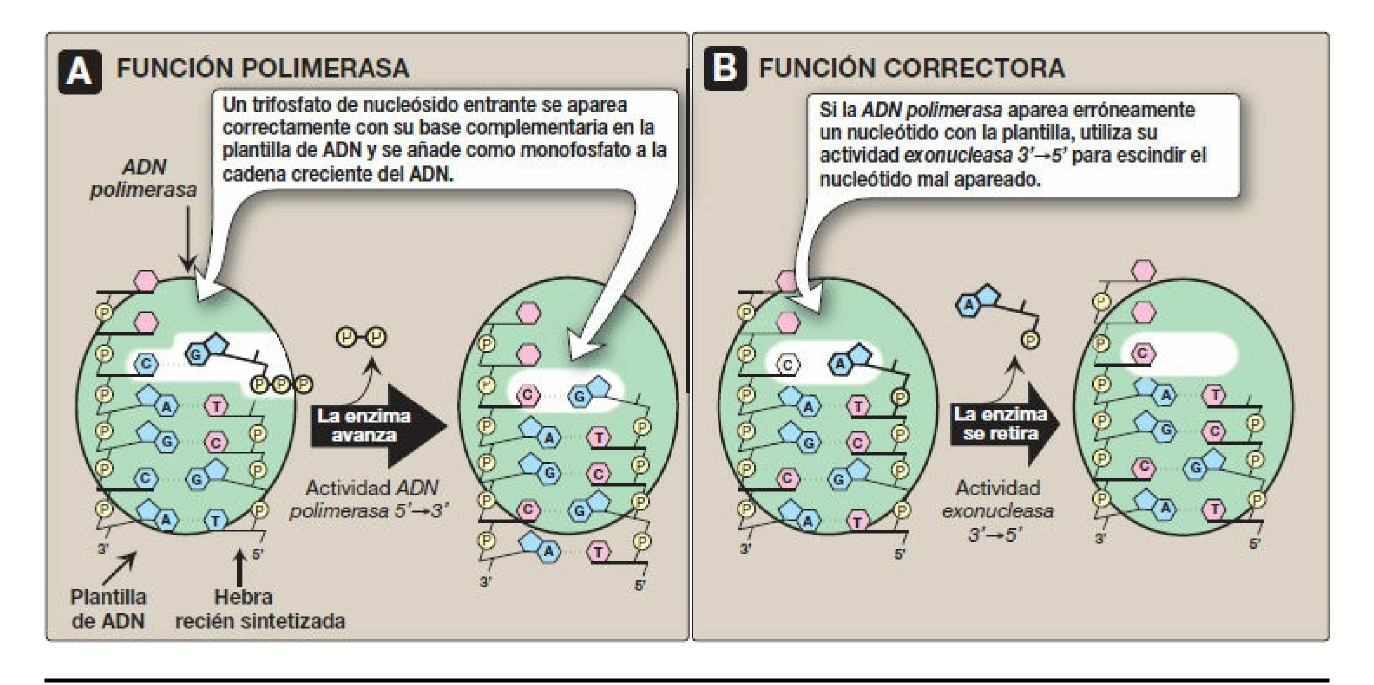


Figura 29-17 La actividad *exonucleasa 3’→5’* permite a la *ADN polimerasa III* «corregir» la hebra de ADN recién sintetizada.

> La producción del PP_i y su hidrólisis posterior a 2 P_i, tal y como se observa en la replicación del ADN, es un tema común en bioquímica. La eliminación del producto PP_i conduce una reacción hacia delante (hacia la derecha) y la hace esencialmente irreversible.

Para que se produzca la elongación del ADN deben estar presentes los cuatro sustratos (trifosfato de desoxiadenosina [dATP], trifosfato de desoxitimina [dTTP], trifosfato de desoxicitidina [dCTP] y trifosfato de desoxiguanosina [dGTP]). Si hay escasez de alguno de los cuatro, la síntesis de ADN se detiene cuando se agota ese nucleótido.

2. **Corrección del ADN recién sintetizado:** para la supervivencia de un organismo es muy importante que la secuencia de nucleótidos del ADN se duplique con la menor cantidad de errores posibles. La lectura equivocada de la secuencia de la plantilla podría dar lugar a mutaciones deletéreas, tal vez mortales. Para asegurar la fidelidad de la replicación, la *ADN pol III* tiene una actividad «correctora» (*exonucleasa 3’→ 5’*, fig. 29-17), además de su actividad *polimerasa 5’→ 3’*. A medida que se añaden

nucleótidos a la cadena, la *ADN pol III* hace una comprobación para asegurar que el nucleótido añadido está apareado correctamente con su base complementaria en la plantilla. Si no es así, la actividad *exonucleasa 3'→ 5'* elimina el error. [Nota: la enzima requiere un extremo 3'-hidroxi apareado erróneamente con una base y, por consiguiente, no degrada secuencias de nucleótidos correctamente apareadas.] Por ejemplo, si la base de la plantilla es la C y la enzima inserta equivocadamente una A en vez de una G en la cadena nueva, la actividad de *exonucleasa 3'→ 5'* elimina hidrolíticamente el nucleótido mal colocado. A continuación, la actividad de *polimerasa 5'→ 3'* lo sustituye por el nucleótido correcto que contiene la G (v. fig. 29-17). [Nota: la actividad correctora requiere una *exonucleasa* que se mueva en la dirección 3'→5', y no 5'→3' como la actividad de la *polimerasa.* Esto se debe a que la escisión debe hacerse en la dirección inversa a la de la síntesis.]

F. Escisión de los ARN cebadores y su sustitución por ADN

La *ADN pol III* continúa la síntesis del ADN en la hebra retrasada hasta que queda bloqueada por la proximidad a un ARN cebador. Cuando esto se produce, se escinde el ARN y la *ADN pol I* llena el hueco.

1. **Actividad exonucleasa 5'→3':** además de la actividad *polimerasa 5'→ 3',* que sintetiza ADN, y la actividad *exonucleasa 3'→ 5',* que corrige la cadena de ADN recién sintetizada como hace la *ADN pol III,* la *ADN pol I* tiene también una actividad *exonucleasa 5'→ 3'* que es capaz de eliminar hidrolíticamente el ARN cebador. [Nota: estas actividades son *exonucleasas* porque eliminan nucleótidos del extremo de la cadena del ADN, en vez de escindir la cadena internamente como hacen las *endonucleasas* (fig. 29-18).] Primero, la *ADN pol I* localiza el espacio («mella») entre el extremo 3' del ADN recién sintetizado por acción de la *ADN pol III* y el extremo 5' del ARN cebador adyacente. A continuación, la *ADN pol I* elimina hidrolíticamente los nucleótidos del ARN que están «por delante» de ella, moviéndose en la dirección 5'→3' (actividad *exonucleasa 5'→ 3'*). A medida que elimina el ARN, la *ADN pol I* lo sustituye por desoxirribonucleótidos y sintetiza ADN en la dirección 5'→3' (actividad *polimerasa 5'→ 3'*). Mientras sintetiza el ADN, también «corrige» la cadena nueva usando la actividad *exonucleasa 3'→ 5'* para eliminar errores. Esta eliminación/síntesis/corrección continúa, de nucleótido en nucleótido, hasta que el ARN cebador se ha degradado totalmente y el hueco se ha llenado con ADN (fig. 29-19). [Nota: la *ADN pol I* recurre a su actividad *5'→ 3' polimerasa* para llenar los huecos generados durante la reparación del ADN (v. pág. 410).]

2. **Comparación de las exonucleasas 5'→3' y 3'→5':** La actividad *exonucleasa 5' → 3'* de la *ADN pol I* permite a la *polimerasa,* que se desplaza en dirección 5'→3', eliminar hidrolíticamente uno o más nucleótidos a la vez del extremo 5' del cebador de ARN de 20 a 30 nucleótidos de longitud. En cambio, la actividad *exonucleasa 3' → 5'* de la *ADN pol I,* así como la de las *ADN pol II y III,* permite a estas

polimerasas, que se desplazan en dirección 3'→5', eliminar hidrolíticamente un nucleótido mal colocado cada vez del extremo 3' de una hebra creciente de ADN, aumentando la fidelidad de replicación de manera que el ADN replicado de nuevo contiene un error cada 10^7 nucleótidos.

G. ADN ligasa

El enlace fosfodiéster final entre el grupo 5'-fosfato en la cadena del ADN sintetizado por la *ADN pol III* y el grupo 3'-hidroxilo en la cadena generada por la *ADN pol I* está catalizado por la *ADN ligasa* (fig. 29-20). La unión de estos dos fragmentos de ADN requiere energía, que en la mayoría de los organismos procede de la escisión del ATP a AMP + PP_i.

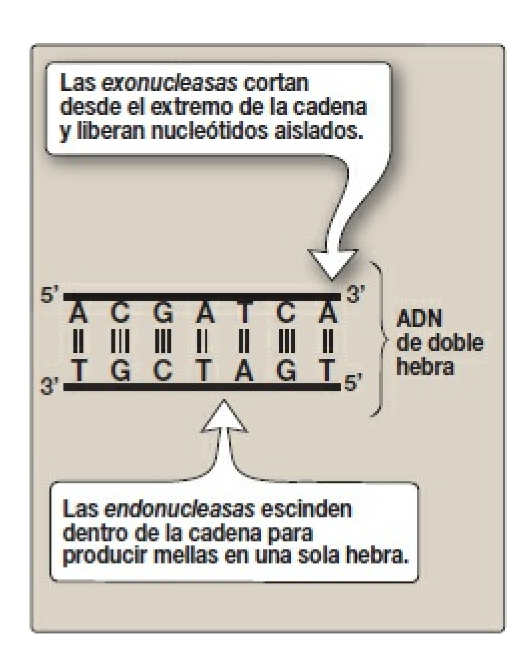


Figura 29-18 Actividad *endonucleasa* frente a actividad *exonucleasa.* [Nota: las *endonucleasas de restricción* (v. pág. 465) escinden ambas hebras.] A, adenosina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

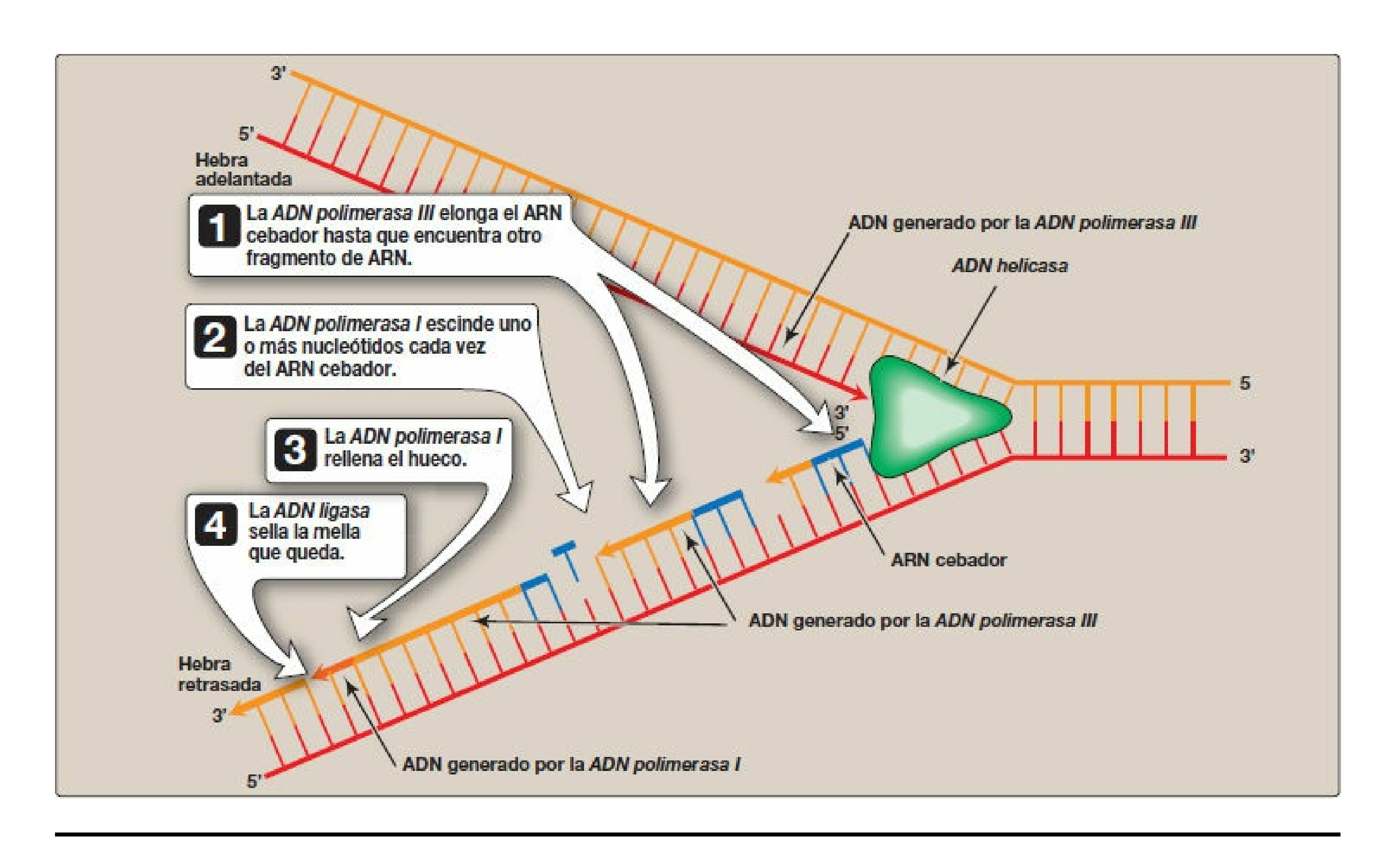


Figura 29-19 Eliminación del cebador de ARN y síntesis en los «huecos» resultantes por acción de la *ADN polimerasa I.*

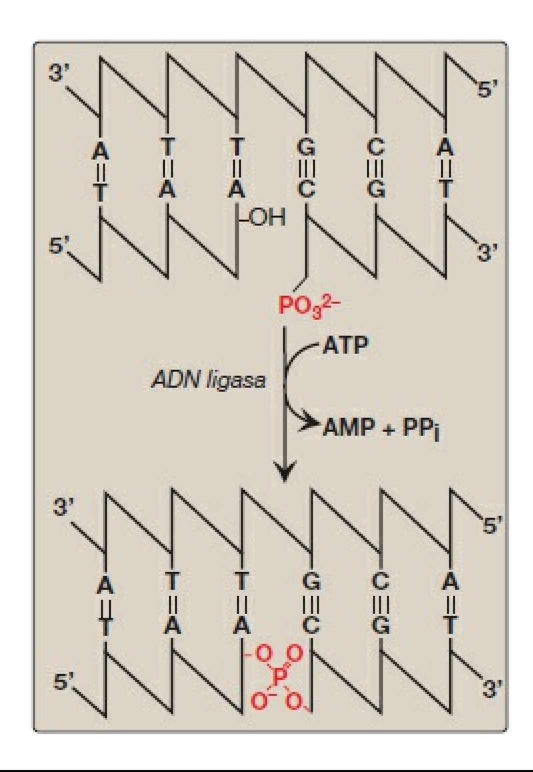


Figura 29-20 Formación de un enlace fosfodiéster por la *ADN ligasa*. [Nota: el AMP se enlaza a la *ligasa,* luego al 5'-fosfato y se libera.]

H. Finalización

En la finalización de la replicación en *E. coli* interviene la unión, específica en función de la secuencia, de la proteína Tus (sustancia de utilización final) a los sitios de finalización de la replicación (sitios de finalización) situados en el ADN que detiene el movimiento de la *ADN polimerasa*.

IV. REPLICACIÓN DEL ADN EN EUCARIOTAS

El proceso de replicación del ADN en eucariotas sigue estrechamente el de la síntesis del ADN procariota. Ya se han comentado algunas diferencias, como los múltiples orígenes de replicación en las células eucariotas frente a los orígenes de replicación únicos en los procariotas. Se han identificado proteínas de unión al ADN de hebra simple y *ADN helicasas* dependientes de ATP en eucariotas cuyas funciones son análogas a las de las enzimas procariotas que ya se han comentado. En cambio, los ARN cebadores son eliminados por la *RNasa H* y la *endonucleasa flap-1 (FEN1)* en vez de por una *ADN polimerasa* (fig. 29-21).

A. El ciclo celular eucariota

Los acontecimientos que rodean la replicación del ADN eucariota y la división celular (mitosis) están coordinados para producir el ciclo celular (fig. 29-22). El período que precede a la replicación se denomina fase G_1 (Gap 1). La replicación del ADN tiene lugar durante la fase S (síntesis). Después de la síntesis del ADN, hay otro período (fase G_2 o Gap 2) previo a la mitosis (M). Se dice que las células que han dejado de dividirse, como los linfocitos T maduros, han salido del ciclo celular y están en la fase G_0. A tales células quiescentes se las pueden volver a estimular para que entren de nuevo en fase G_1 para reanudar la división. [Nota: en el ciclo celular existe una serie de «puntos de control» que evitan la entrada en la siguiente fase del ciclo hasta que se haya completado la fase precedente. Hay dos clases fundamentales de proteínas que controlan el progreso de una célula durante el ciclo celular: las ciclinas y las *cinasas dependientes de ciclinas (Cdk).*]

B. ADN polimerasas de eucariotas

Se han identificado al menos cinco *ADN pol,* de fidelidad elevada en la replicación, fundamentales en eucariotas, que se han clasificado en función de su peso molecular, su ubicación celular, su sensibilidad a los inhibidores y las plantillas o los sustratos en los que actúan. Se denominan por medio de letras griegas más que por números romanos (fig. 29-23).

FUNCIÓN	PROTEÍNA
Reconocimiento del origen	ORC
Actividad helicasa	*MCM*
Protección del ADN monocatenario	RPA
Síntesis del cebador	*Pol α/primasa*
Pinza deslizante	PCNA
Eliminación del cebador	*RNasa H, FEN1*

Figura 29-21 Proteínas y función en la replicación eucariota. ANCP, antígeno nuclear de células en proliferación; MCM, mantenimiento minicromosomas (complejo); ORC, complejo de reconocimiento del origen; RPA, proteína A de replicación.

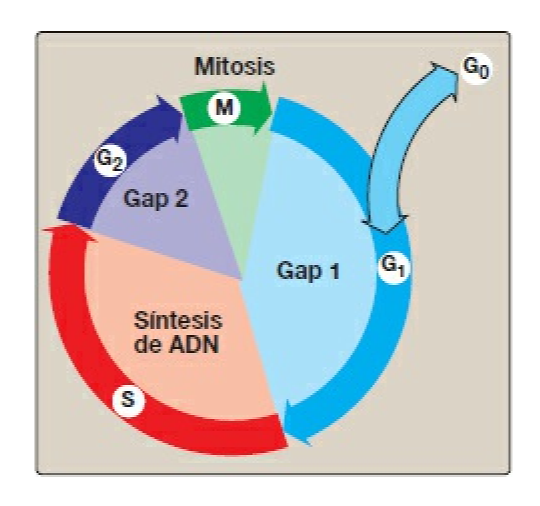


Figura 29-22 El ciclo de la célula eucariota. [Nota: las células pueden abandonar el ciclo celular y entrar en un estado quiescente reversible llamado G_0.]

1. **Pol α:** la *pol*α es una enzima de múltiples subunidades. Una subunidad tiene actividad *primasa,* que inicia la síntesis de las hebras en la hebra adelantada y al comienzo de cada fragmento de Okazaki en la retrasada. La subunidad *primasa* sintetiza un ARN cebador corto que posteriormente se elonga por la actividad *polimerasa 5'→3'* de la *pol* α, que genera un corto fragmento de ADN. [Nota: a la *pol*α también se la denomina *pol*α */primasa*.]

2. **Pol ∈ y pol Δ:** la *pol*ε se recluta para completar la síntesis del ADN en la hebra adelantada mientras que la *pol* δ alarga los fragmentos de Okazaki de la hebra atrasada, usando ambas la actividad *exonucleasa 3'→5'* para corregir el ADN recién sintetizado. [Nota: la *ADN pol* ε se asocia con el antígeno nuclear de la célula en proliferación (ANCP), una proteína que sirve como pinza deslizante del ADN de la misma manera que lo hace la subunidad β de la *ADN pol III* en *E. coli,* y así asegura una alta procesividad.]

3. **Pol β y pol γ:** la *pol*β interviene en el «relleno de huecos» de la reparación del

ADN (v. a continuación). La *pol*γ replica el ADN mitocondrial.

POLIMERASA	FUNCIÓN	CORRECCIÓN*
Pol α (alfa)	• Contiene primasa • Inicia la síntesis del ADN	–
Pol β (beta)	• Reparación	–
Pol γ (gamma)	• Replica el ADN mitocondrial	+
Pol δ (delta)	• Elonga los fragmentos de Okazaki de la hebra atrasada	+
Pol ε (épsilon)	• Alarga la hebra adelantada	+

Figura 29-23 Actividades de las *ADN polimerasas* eucariotas (pol). *Actividad *exonucleasa 3'→5'*.

C. Telómeros

Los telómeros son complejos de ADN no codificante y proteínas (conocidos en conjunto como shelterina) localizados en los extremos de los cromosomas lineales. Mantienen la integridad estructural del cromosoma al prevenir el ataque de *nucleasas* y hacer posible que los sistemas de reparación distingan un extremo verdadero de una rotura en el ADNdh. En el ser humano, el ADN telomérico consta de varios miles de repeticiones en tándem de una secuencia hexamérica no codificante, AGGGTT, pareada por bases a una región complementaria de C y A. La hebra rica en GT es más larga que su complemento de CA, lo cual deja un ADNhs de unos pocos cientos de nucleótidos de longitud en el extremo 3'. Se piensa que la región de hebra simple se pliega en sí misma, formando una estructura de asa que es estabilizada por proteína.

1. **Acortamiento de telómeros:** las células eucariotas hacen frente a un problema especial en la replicación de los extremos de sus moléculas de ADN lineal. Tras la eliminación del ARN cebador del extremos 5' de la hebra retrasada no hay ninguna manera de rellenar el hueco restante con ADN. En consecuencia, en la mayoría de las células somáticas humanas normales, los telómeros se acortan con cada división celular sucesiva. Una vez que los telómeros se acortan más allá de una cierta longitud crítica, la célula no puede dividirse más y se dice que es senescente. En las células germinales y otras células totipotenciales, así como en las células cancerosas, los telómeros no se acortan y las células no envejecen. Esto se debe a la presencia de una ribonucleoproteína, la *telomerasa,* que mantiene la longitud de los telómeros en estas células.

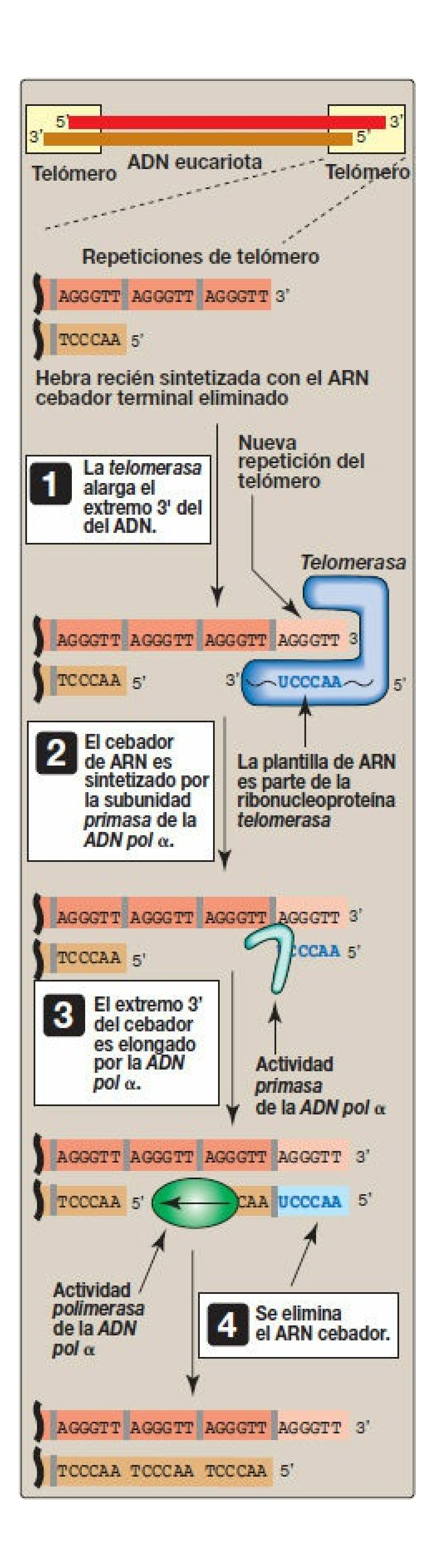
2. **Telomerasa:** este complejo contiene una proteína (Tert) que actúa como una *transcriptasa inversa* y una pieza corta de ARN (Terc) que actúa como plantilla. La plantilla de ARN, rica en CA, aparea sus bases con el extremo 3', rico en GT, de la

hebra única del ADN telomérico (fig. 29-24). La *transcriptasa inversa* utiliza la plantilla de ARN para sintetizar ADN en la dirección 5’→3’ habitual, prolongando el ya largo extremo 3’. La *telomerasa* se transloca a continuación al extremo recién sintetizado y se repite el proceso. Una vez alargada la hebra rica en GT, la actividad *primasa* de la *ADN pol* α puede utilizarla como plantilla para sintetizar un ARN cebador. El ARN cebador es alargado por acción de la *ADN pol*α y luego eliminado.

> Los telómeros pueden considerarse como relojes mitóticos, porque su longitud en la mayoría de las células está inversamente relacionada con el número de veces que las células se han dividido. El estudio de los telómeros proporciona nuevas claves para comprender la biología del envejecimiento y del cáncer.

D. Transcriptasa inversa

Al igual que la *telomerasa,* las *transcriptasas inversas* son *ADN polimerasas* dirigidas por ARN. En la replicación de retrovirus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) interviene una *transcriptasa inversa.* El genoma de estos virus está formado por moléculas de ARN de una sola cadena. Después de la infección de una célula hospedadora, la *transcriptasa inversa* vírica utiliza el ARN vírico como plantilla para la síntesis 5’→3’ de ADN vírico, que a continuación se integra en los cromosomas del hospedador. La actividad de la *transcriptasa inversa* también puede observarse en los transposones, elementos de ADN que pueden moverse de un sitio a otro del genoma (v. pág. 461). En eucariotas, estos elementos se transcriben a ARN, y una *transcriptasa inversa* codificada por el transposón utiliza el ARN como plantilla para la síntesis de ADN, que a su vez se inserta aleatoriamente en el genoma. [Nota: los transposones que incluyen un ARN intermediario se llaman retrotransposones o retroposones.]



5'
3'
3'
5'
Telómero
ADN eucariota
Telómero
Repeticiones de telómero
AGGGTT AGGGTT AGGGTT 3'
TCCCAA 5'
Hebra recién sintetizada con el ARN cebador terminal eliminado
1 La *telomerasa* alarga el extremo 3' del del ADN.
Nueva repetición del telómero
Telomerasa
AGGGTT AGGGTT AGGGTT AGGGTT 3'
TCCCAA 5'
3' UCCCAA 5'
2 El cebador de ARN es sintetizado por la subunidad *primasa* de la *ADN pol α*.
La plantilla de ARN es parte de la ribonucleoproteína *telomerasa*
AGGGTT AGGGTT AGGGTT AGGGTT 3'
TCCCAA 5'
CCAA 5'
3 El extremo 3' del cebador es elongado por la *ADN pol α*.
Actividad *primasa* de la *ADN pol α*
AGGGTT AGGGTT AGGGTT AGGGTT 3'
TCCCAA 5'
CAA UCCCAA 5'
Actividad *polimerasa* de la *ADN pol α*
4 Se elimina el ARN cebador.
AGGGTT AGGGTT AGGGTT AGGGTT 3'
TCCCAA TCCCAA TCCCAA 5'

Figura 29-24 Mecanismo de acción de la *telomerasa.* A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; *pol, polimerasa.*

E. Inhibición de la síntesis de ADN por análogos de nucleósidos

El crecimiento de la cadena de ADN puede bloquearse mediante la incorporación de ciertos análogos de nucleósidos que se han modificado en la porción azúcar (fig. 29-25). Por ejemplo, la eliminación del grupo hidroxilo del carbono 3' del anillo de desoxirribosa, como ocurre en la 2',3'-didesoxiinosina (ddI, también conocida como didanosina), o la conversión de la desoxirribosa en otro azúcar, como la arabinosa, evitan la elongación de la cadena. Al bloquear la replicación del ADN, estos compuestos ralentizan la división de las células de crecimiento rápido y de los virus. El arabinósido de citosina (citarabina, o araC) se ha utilizado en la quimioterapia antineoplásica, mientras que el arabinósido de adenina (vidarabina, o araA) es un antivírico. La sustitución en la mitad del glúcido, como en la zidovudina (AZT, ZDV), logra el mismo objetivo de detener la elongación de la cadena de ADN. [Nota: estos fármacos se administran generalmente como nucleósidos, que a continuación se convierten en nucleótidos activos por *cinasas* celulares.

V. ORGANIZACIÓN DEL ADN EUCARIOTA

¡Una célula humana (diploide) típica contiene 46 cromosomas, que suponen una longitud de ADN total de aproximadamente 2 m! Resulta difícil imaginar cómo una cantidad tan grande de material genético puede empaquetarse eficazmente en el volumen de un núcleo celular para que pueda replicarse con eficacia y pueda expresarse su información genética. Para que esto suceda es necesaria la interacción del ADN con una gran cantidad de proteínas, cada una de las cuales realiza una función específica en el empaquetamiento ordenado de estas largas moléculas de ADN. El ADN eucariota está asociado con proteínas básicas fuertemente unidas, llamadas histonas, que sirven para ordenar el ADN en unidades estructurales básicas, llamadas nucleosomas, que recuerdan a las perlas de un collar. Los nucleosomas se disponen a continuación en estructuras cada vez más complejas que organizan y condensan las largas moléculas de ADN en los cromosomas y que pueden segregarse durante la división celular. [Nota: el complejo de ADN y proteínas que se encuentra dentro de los núcleos de las células eucariotas se llama cromatina.]

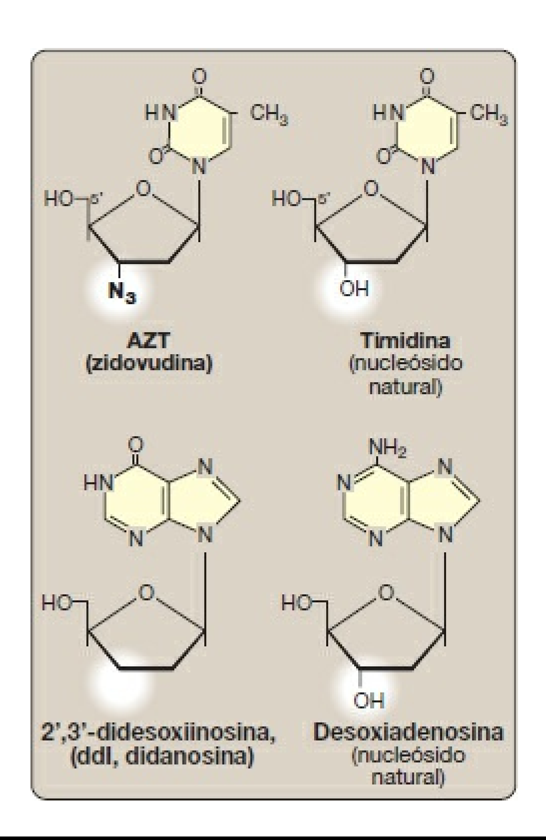


Figura 29-25 Ejemplos de análogos de nucleósidos que carecen de un grupo 3'-hidroxilo. [Nota: la ddI se convierte en su forma activa (ddATP).]

A. Las histonas y la formación de los nucleosomas

Hay cinco clases de histonas, denominadas H1, H2A, H2B, H3 y H4. Estas pequeñas proteínas conservadas a lo largo de la evolución están cargadas positivamente a pH fisiológico como resultado de su alto contenido de lisina y de arginina. Como consecuencia de su carga positiva, forman enlaces iónicos con el ADN cargado negativamente. Las histonas, junto con iones como el Mg^{+2}, ayudan a neutralizar los grupos fosfato cargados negativamente del ADN.

1. **Nucleosomas:** 2 moléculas de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 forman el núcleo octamérico de cada «perla» de nucleosoma. Alrededor de este núcleo estructural se enrolla casi dos veces un segmento de ADNdh causando superenrollamiento (fig. 29-26). [Nota: los extremos N-terminales de estas histonas pueden estar acetilados, metilados o fosforilados. Estas modificaciones covalentes reversibles influyen en la fuerza con que se unen las histonas al ADN y afectan de esta manera la expresión de genes específicos (v. pág. 422). La modificación de histonas es un ejemplo de las alteraciones «epigenéticas» o heredables de la expresión génica sin alteración de la secuencia de nucleótidos.] Los nucleosomas vecinos están unidos por un ADN «conector» que tiene una longitud de aproximadamente 50 pares de bases. La H1, de la que existen varias especies relacionadas, no se encuentra en el núcleo del nucleosoma, sino que se une a la cadena del ADN conector entre las perlas del nucleosoma. La H1 es la histona más

específica de tejido y más específica de especie. Facilita el empaquetamiento de los nucleosomas en las estructuras más compactas.

2. **Niveles superiores de organización:** los nucleosomas pueden empaquetarse más fuertemente para formar un polinucleosoma (también llamado nucleofilamento). Esta estructura adopta la forma de una espiral y se suele denominar fibra de 30 nm. La fibra está organizada en bucles que están anclados por un andamiaje nuclear que contiene varias proteínas. Niveles añadidos de organización conducen a la estructura cromosómica final (fig. 29-27).

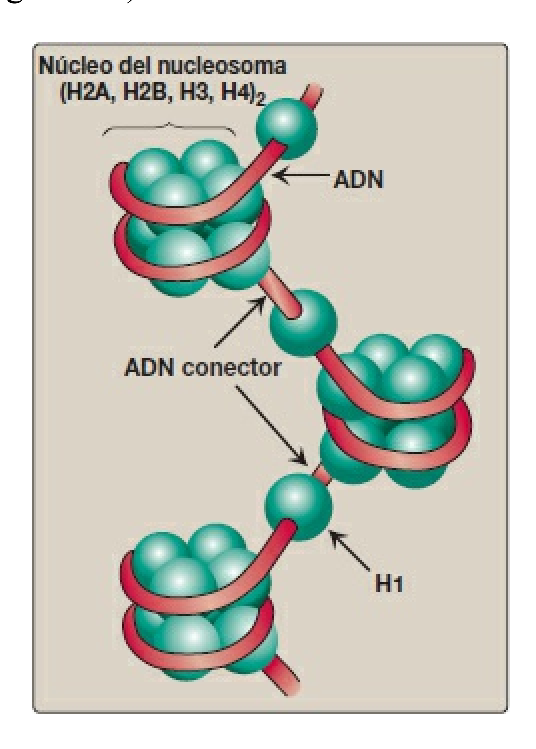


Figura 29-26 Organización del ADN humano; se ilustra la estructura de los nucleosomas. H, histona.

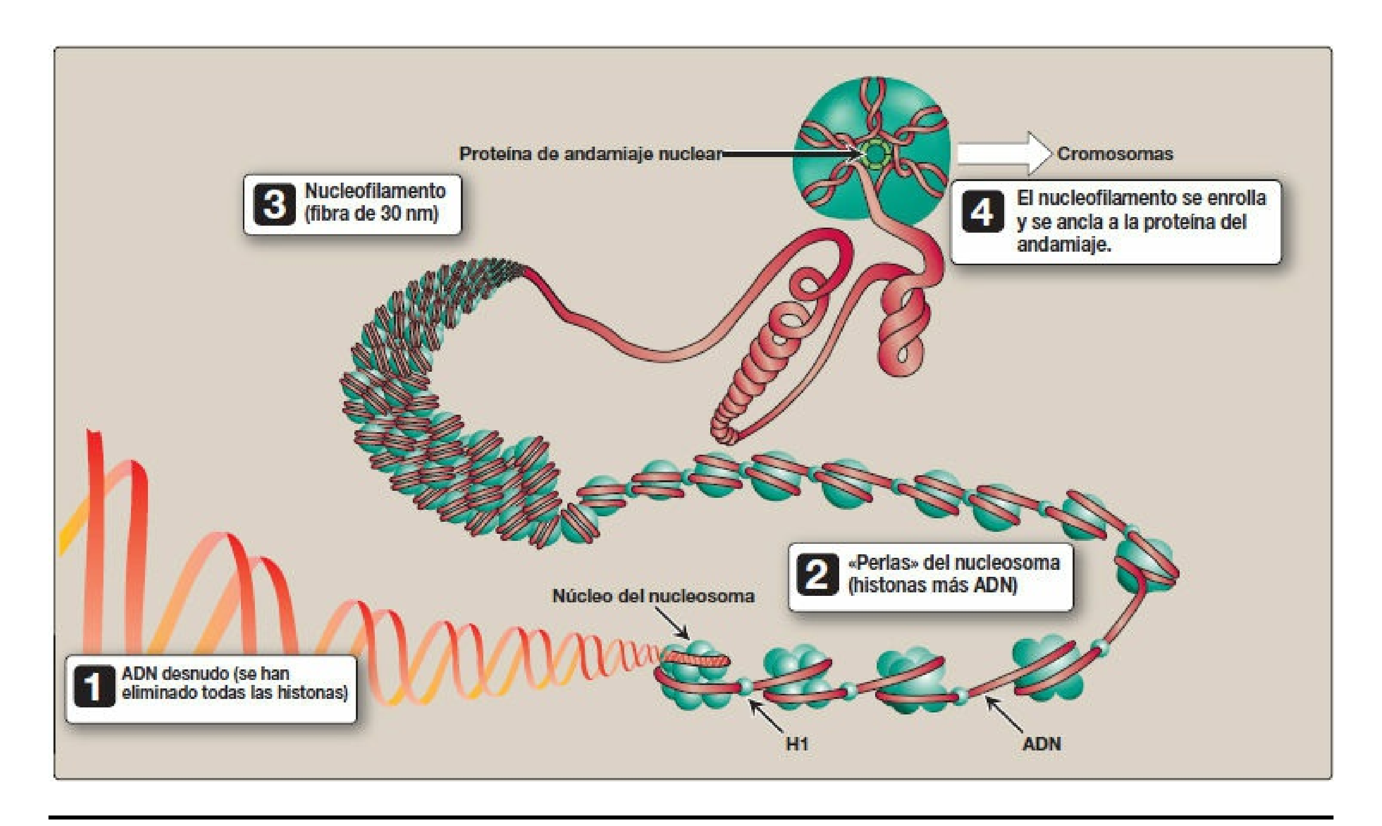


Figura 29-27 Organización estructural del ADN eucariota. [Nota: entre las fases 1 a 4 se observa una compactación de 10^4.] H, histona.

B. Destino de los nucleosomas durante la replicación del ADN

Los nucleosomas paternos se desensamblan para permitir el acceso al ADN durante la replicación. Una vez sintetizado el ADN, los nucleosomas se forman rápido. Las histonas proceden tanto de la nueva síntesis como de la transferencia de los octámeros de histonas paternos intactos.

VI. REPARACIÓN DEL ADN

A pesar del elaborado sistema de corrección empleado durante la síntesis del ADN, pueden producirse errores (entre ellos el apareamiento incorrecto de las bases o la inserción incorrecta de uno o unos pocos nucleótidos de más). Además, el ADN está constantemente sometido a las agresiones ambientales que causan la alteración o la eliminación de las bases nucleotídicas. Los agentes perjudiciales pueden ser productos químicos (p. ej., el ácido nitroso, que puede desaminar bases) o radiación (p. ej., la luz ultravioleta [UV] no ionizada, que puede fusionar dos pirimidinas adyacentes entre sí en el ADN, y la radiación ionizante de alta energía, que puede causar roturas de la doble hebra). Las bases también se alteran o se pierden espontáneamente en el ADN de los mamíferos a una tasa de muchos miles por célula al día. Si el daño no se repara, puede introducirse un cambio permanente (mutación) que puede provocar cualquiera de una serie de efectos deletéreos, como la pérdida de control sobre la proliferación de la célula

mutada, que induce el cáncer. Afortunadamente, las células son notablemente eficientes en la reparación del daño producido a su ADN. La mayor parte de los sistemas de reparación consisten en el reconocimiento del daño (lesión) en el ADN, la eliminación o escisión del daño, el reemplazo o relleno del hueco dejado por la escisión usando la hebra hermana como plantilla para la síntesis del ADN, y la unión. Estos sistemas de reparación por escisión eliminan de uno a diez nucleótidos. [Nota: la reparación en la síntesis de ADN puede tener lugar fuera de la fase S.]

A. Reparación de bases erróneas (reparación de errores de apareamiento)

Algunas veces, los errores de la replicación escapan a la función correctora durante la síntesis del ADN y causan un error de apareamiento de una a varias bases. En *E. coli,* la reparación de los errores de apareamiento está mediada por un grupo de proteínas conocidas como proteínas Mut (fig. 29-28). En los seres humanos hay proteínas homólogas. [Nota: la reparación de los errores de apareamiento reduce la tasa de error de replicación de uno de diez millones a uno de mil millones.]

1. **Identificación de la hebra con errores de apareamiento:** cuando se produce un error de apareamiento, las proteínas Mut que identifican los nucleótidos mal apareados deben poder discriminar entre la hebra correcta y la hebra con el error. La discriminación se basa en el grado de metilación. Las secuencias GATC, que se encuentran aproximadamente una vez cada 1 000 nucleótidos, están metiladas en el residuo adenina (A). Esta metilación no se realiza inmediatamente después de la síntesis, por lo que el ADN recién sintetizado está hemimetilado (es decir, la hebra original está metilada, pero la hebra hija no lo está). Se supone que la hebra original metilada es la correcta, y es la hebra hija la que se repara. [Nota: aún no se conoce el mecanismo exacto por el que se identifica la hebra hija en los eucariotas.]

2. **Reparación del ADN dañado:** cuando se identifica la hebra que contiene el error de apareamiento, una *endonucleasa* produce las mellas en la hebra y los nucleótidos mal apareados son eliminados por una *exonucleasa*. También se eliminan otros nucleótidos en los extremos 5’ y 3’ del error de apareamiento. El hueco dejado por la eliminación de los nucleótidos es llenado por una *ADN pol,* típicamente una *ADN pol I,* que utiliza la hebra hermana como plantilla. El hidroxilo 3’ del ADN recién sintetizado es unido al fosfato 5’ del fragmento restante de la hebra de ADN original por una *ADN ligasa* (v. pág. 406).

> La mutación en las proteínas que intervienen en la reparación de los apareamientos erróneos en los seres humanos está asociada con el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), también conocido como síndrome de Lynch. El CCHNP se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon (así como otros cánceres); sin embargo, sólo aproximadamente el 5 % de todos los cánceres de colon son consecuencia de mutaciones en la reparación de apareamientos erróneos.

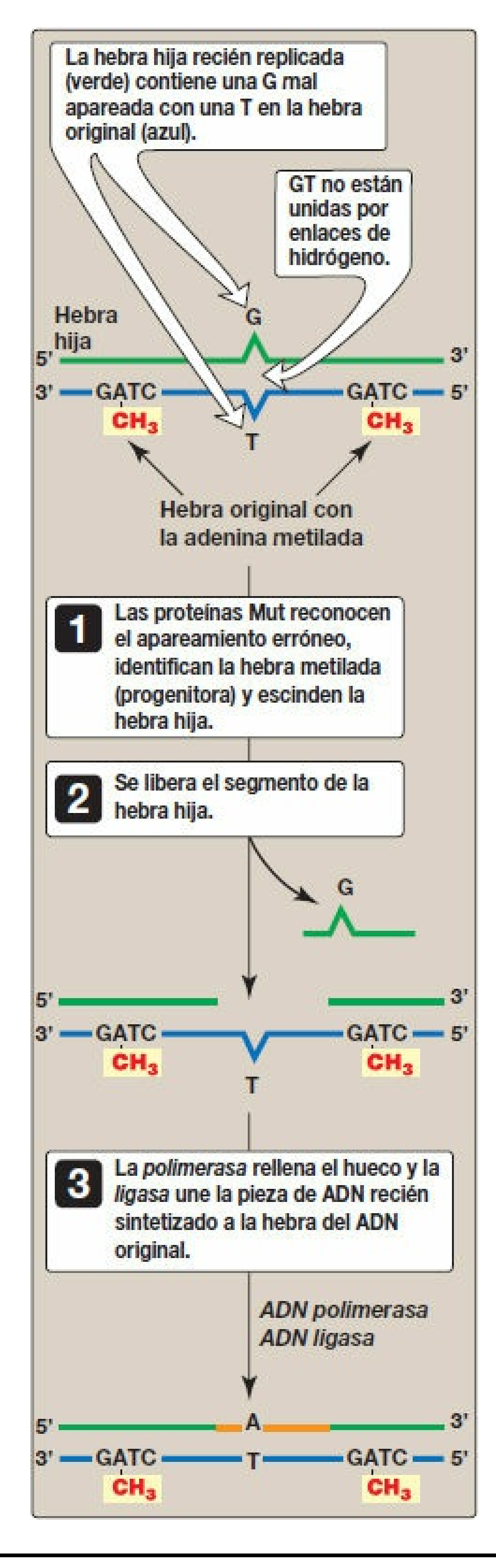


Figura 29-28 Reparación de apareamiento erróneo dirigida por metilos en *E. coli.* [Nota: las proteínas Mut, S y L reconocen el error de apareamiento e identifican la hebra progenitora metilada), y la Mut H escinde la hebra hija.] A, adenina; C, citosina; G, guanosina; T, timina.

B. Reparación del daño causado por la luz ultravioleta (reparación por escisión de nucleótidos)

La exposición de una célula a la luz UV puede dar lugar a la unión covalente de dos pirimidinas adyacentes (generalmente timinas) con la producción de un dímero. Estos dímeros de timina impiden que la *ADN pol* duplique la hebra del ADN más allá del sitio de formación del dímero. En las bacterias, los dímeros de timina se escinden por la acción de proteínas UvrABC en un proceso denominado reparación por escisión de nucleótidos (REN), como se ilustra en la figura 29-29. En los seres humanos existe una vía relacionada (v. más adelante).

1. **Reconocimiento y escisión de los dímeros por la endonucleasa específica de UV:** en primer lugar, una *endonucleasa específica de UV* (llamada *uvrABC escinucleasa*) reconoce el dímero y escinde la hebra dañada en el lado 3' y en el lado 5' del dímero. Se libera un corto oligonucleótido que contiene el dímero, dejando un hueco en la hebra del ADN que contenía el dímero. Para rellenar este hueco se utiliza *ADN polimerasa* y *ADN ligasa*.

2. **La radiación UV y el cáncer:** pueden formarse dímeros de pirimidina en las células de la piel de los seres humanos expuestas sin filtro a la luz del sol. En la rara enfermedad genética xeroderma pigmentoso (XP), las células no pueden reparar el ADN dañado y el resultado es la extensa acumulación de mutaciones y, por consiguiente, numerosos cánceres tempranos de la piel (fig. 29-30). El XP puede estar causado por defectos en cualquiera de los diferentes genes que codifican las proteínas XP necesarias para la reparación por escisión de nucleótidos del daño por UV en seres humanos.

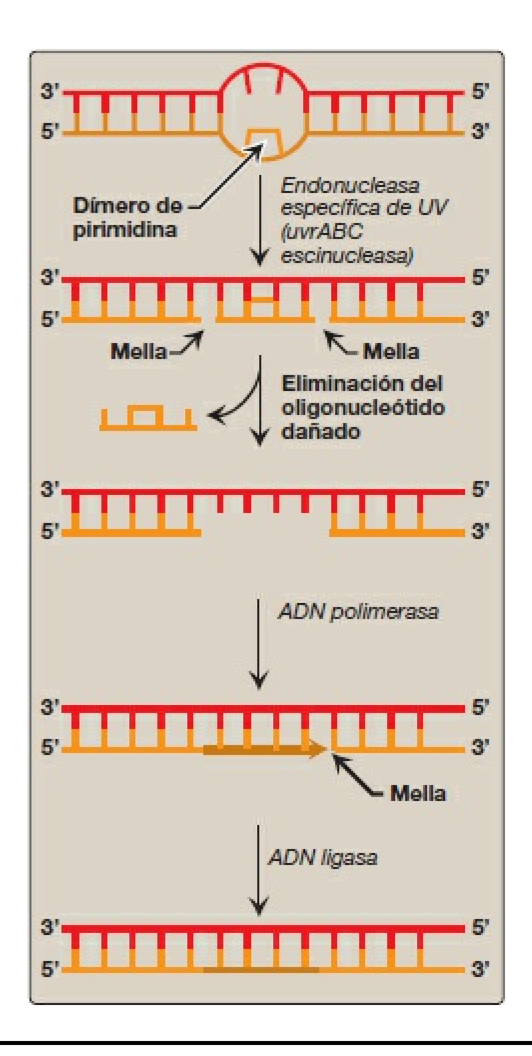


Figura 29-29 Reparación por escisión de nucleótidos de los dímeros de pirimidina en el ADN de *E. coli.* UV, ultravioleta.

C. Corrección de las alteraciones de bases (reparación por escisión de bases)

Las bases del ADN pueden alterarse, ya sea de manera espontánea, como ocurre con la citosina, que va desaminándose lentamente (la pérdida de su grupo amino) para formar uracilo, o por la acción de compuestos desaminantes o alquilantes. Por ejemplo, el ácido nitroso, que se forma en la célula a partir de precursores, como las nitrosaminas, los nitritos y los nitratos, es un potente compuesto desaminador de la citosina, la adenina (a hipoxantina) y la guanina (a xantina). Las bases también pueden perderse de manera espontánea. Por ejemplo, se pierden unas 10 000 bases púricas de esta manera por célula al día. Las lesiones que incluyen alteraciones o pérdida de bases pueden corregirse por medio de la reparación por escisión de bases (REB) (fig. 29-31).

1. **Eliminación de bases anómalas:** en la REB, las bases anómalas, como el uracilo, que pueden presentarse en el ADN por desaminación de la citosina o por el uso incorrecto del dUTP en lugar del dTTP durante la síntesis del ADN, son reconocidas por *glucosilasas* específicas que las escinden hidrolíticamente del

esqueleto de desoxirribosafosfato de la hebra. Esto deja un sitio apirimidínico (o apúrico, si se eliminó una purina), ambos denominados sitios AP.

2. **Reconocimiento y reparación de un sitio AP:** *AP endonucleasas* específicas reconocen que falta una base e inician el proceso de escisión y llenado del hueco realizando un corte endonucleolítico sólo al lado 5' del sitio AP. Una *desoxirribosa fosfato liasa* retira el resto de azúcar fosfato único sin base. Una *ADN polimerasa* y una *ADN ligasa* completan el proceso de reparación.



Figura 29-30 Paciente con xeroderma pigmentoso.

D. Reparación de roturas de la doble hebra

La radiación ionizante o los radicales libres oxidantes (v. pág. 148) pueden causar roturas de la doble hebra en el ADN que son potencialmente mortales para la célula. Tales roturas de la doble hebra también se presentan de forma natural durante la reorganización de los genes. Las roturas del ADNdh no pueden corregirse por medio de la estrategia antes descrita de escisión del daño en una hebra y el uso de la hebra restante como plantilla para sustituir los nucleótidos que faltan. En su lugar, se reparan por uno de dos sistemas. El primero es la unión de extremos no homólogos, en los que un grupo de proteínas interviene en el reconocimiento, el proceso y la unión de los extremos de los dos fragmentos de ADN. Sin embargo, en el proceso se pierde algo de ADN. En consecuencia, este mecanismo de reparación es propenso a generar errores y es mutágeno. Los defectos en este sistema de reparación están asociados con una predisposición al cáncer y a los síndromes de inmunodeficiencia. El segundo sistema de reparación, la reparación por recombinación homóloga, utiliza las enzimas que normalmente realizan la recombinación genética entre los cromosomas homólogos durante la meiosis. Este sistema es mucho menos propenso a generar errores que la unión de extremos no homólogos porque cualquier ADN que se pierda se repone

usando ADN no homólogo como plantilla. [Nota: las mutaciones de las proteínas, BRCA1 o BRCA2 (cáncer de mama 1 o 2), que intervienen en la recombinación homóloga, aumentan el riesgo de aparición de cáncer de mama.]

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

El ADN es un polímero de monofosfatos de desoxirribonucleósidos unidos covalentemente por **enlaces fosfodiéster 3'→5'** (fig. 29-32). La larga cadena resultante, no ramificada, tiene **polaridad,** con un extremo 5' y un extremo 3'. La secuencia de nucleótidos se lee en dirección 5'→3'. El ADN es una molécula de **doble hebra,** en la que las dos cadenas están apareadas de una manera **antiparalela** y giran una alrededor de la otra para formar una **doble hélice.** La **adenina** se aparea con la **timina** y la **citosina** con la **guanina.** Cada hebra de la doble hélice sirve como **plantilla** para construir una hebra hija **complementaria (replicación semiconservadora).** La replicación del ADN tiene lugar en la **fase S** del ciclo celular y comienza en un punto llamado **origen de replicación.** A medida que las dos hebras se desenrollan y se separan, la síntesis tiene lugar en dos horquillas de replicación que se separan del punto de origen en direcciones opuestas (bidireccionalmente). La ***helicasa*** desenrolla la doble hélice. A medida que las dos hebras de la doble hélice se separan, se producen **superenrollamientos positivos** en la región del ADN situada delante de la horquilla de replicación y superenrollamientos negativos detrás de la horquilla. Las ***ADN topoisomerasas*** **de tipo I y II** eliminan los superenrollamientos. Las ***ADN polimerasas (pol)*** sintetizan hebras nuevas de ADN sólo en la dirección **5'→3'.** Por consiguiente, uno de los fragmentos recién sintetizados de las cadenas de nucleótidos debe crecer en dirección 5'→3' hacia la horquilla de replicación **(hebra adelantada)** y el otro en la dirección 5'→3', que se aleja de la horquilla de replicación **(hebra retrasada).** Las *ADN pol* requieren un **cebador.** El cebador para la síntesis *de novo* del ADN es una corta extensión de ARN sintetizado por la ***primasa.*** La hebra adelantada necesita solamente un ARN cebador, mientras que la hebra retrasada necesita muchos. La elongación de la cadena de ADN de *E. coli* está catalizada por la ***ADN pol III,*** que usa **trifosfatos de 5'-desoxirribonucleósidos** como sustratos. La enzima **«corrige»** el ADN recién sintetizado y elimina los nucleótidos mal apareados de los extremos gracias a su actividad ***exonucleasa 3'→5'.*** Los ARN cebadores se eliminan gracias a la actividad ***exonucleasa 5'→3'*** de la ***ADN pol I.*** Esta enzima llena los huecos del ADN y va corrigiendo a medida que lo sintetiza. El enlace fosfodiéster final está catalizado por la ***ADN ligasa.*** Hay al menos 5 ***ADN polimerasas*** **eucariotas** de fidelidad elevada. La ***pol*** α es una enzima de subunidades múltiples, una de las cuales es una ***primasa.*** La actividad *polimerasa 5' → 3' de pol*α añade una pieza corta de ADN al ARN cebador. Se piensa que la ***pol*** ∈ completa la síntesis del

ADN en la hebra adelantada mientras que ***pol δ*** alarga cada fragmento de la hebra retrasada. La ***pol*** β interviene en la reparación del ADN y la ***pol*** γ replica ADN mitocondrial. Las *pol* ε, δ y γ recurren a la actividad *3'→ 5' exonucleasa* para corregir. Pueden utilizarse **análogos de nucleósidos** que contienen azúcares modificados para bloquear el crecimiento de la cadena de ADN. Son útiles en la quimioterapia antineoplásica y antivírica. Los **telómeros** son fragmentos de **ADN muy repetido** en complejos con proteína, los cuales protegen los **extremos** de los cromosomas lineales. A medida que la mayoría de las células se dividen y envejecen, estas secuencias se acortan, contribuyendo así a la senescencia. En las células que no envejecen (p. ej., las células de la línea germinal y las células cancerosas), la **telomerasa** emplea su componente enzimático ***transcriptasa inversa*** para alargar los telómeros usando su **ARN** como **plantilla.** Existen cinco clases de **proteínas histonas (H) cargadas positivamente.** Dos moléculas de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 forman un núcleo octamérico estructural alrededor del cual se envuelve el ADN para crear un **nucleosoma.** El ADN que conecta los nucleosomas, llamado **ADN conector,** está unido a la histona H1. Los nucleosomas pueden empaquetarse más para formar un nucleofilamento. Niveles de organización superiores crean un cromosoma. La mayoría de los daños del ADN pueden corregirse por medio de la **reparación por escisión,** que implica el reconocimiento y la eliminación del daño por proteínas reparadoras, seguidos por el reemplazo en *E. coli* mediante ADN *pol* y la unión mediante *ligasa.* La **luz ultravioleta** puede causar dímeros de timina, los cuales son reconocidos y eliminados por **proteínas uvrABC** de **reparación por escisión de nucleótidos.** Los defectos en las **proteínas XP** necesarias para la reparación de los dímeros de timina en los seres humanos provocan **xeroderma pigmentoso.** Las bases **mal apareadas** se reparan por un proceso similar de reconocimiento y eliminación por **proteínas Mut** en *E. coli*. El grado de **metilación** sirve para la identificación de las hebras en procariotas. La reparación defectuosa de los apareamientos erróneos por proteínas homólogas en los seres humanos está asociada con el **cáncer colorrectal hereditario no polipósico.** Las ***glucosilasas*** eliminan las bases anómalas (como el uracilo) en la **reparación por escisión de bases,** y el azúcar fosfato en el sitio apirimidínico o apurínico (AP) es cortado y eliminado. Las roturas de la doble hebra en el ADN se reparan por **unión de extremos no homólogos** (sistema propenso a errores) y por **recombinación homóloga.**

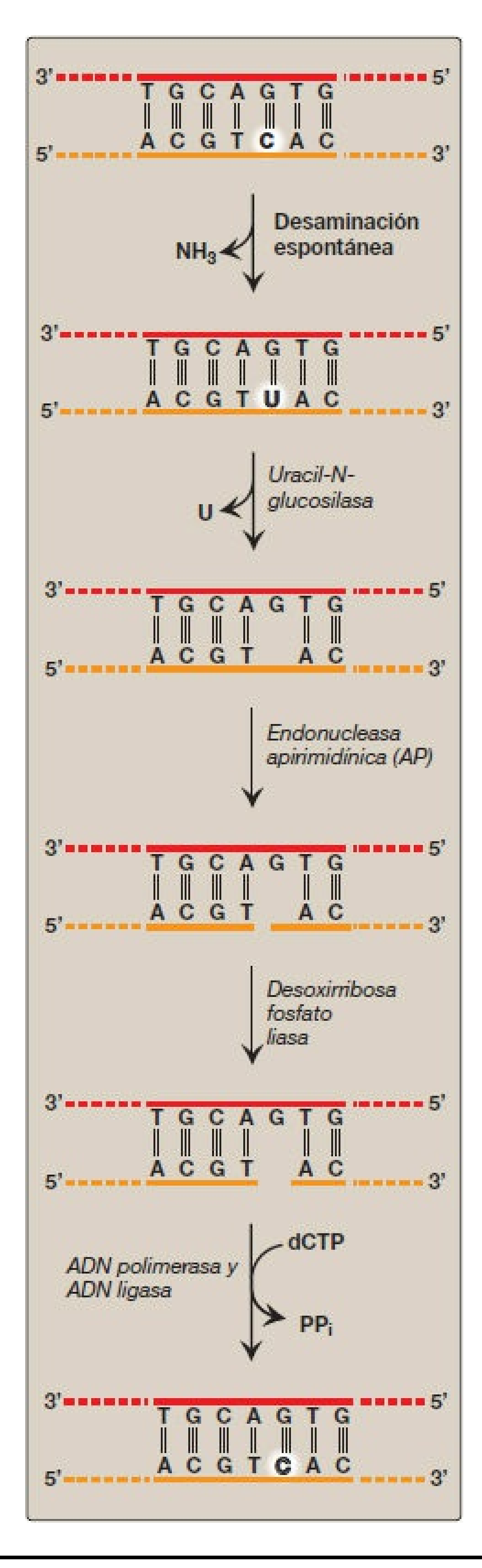
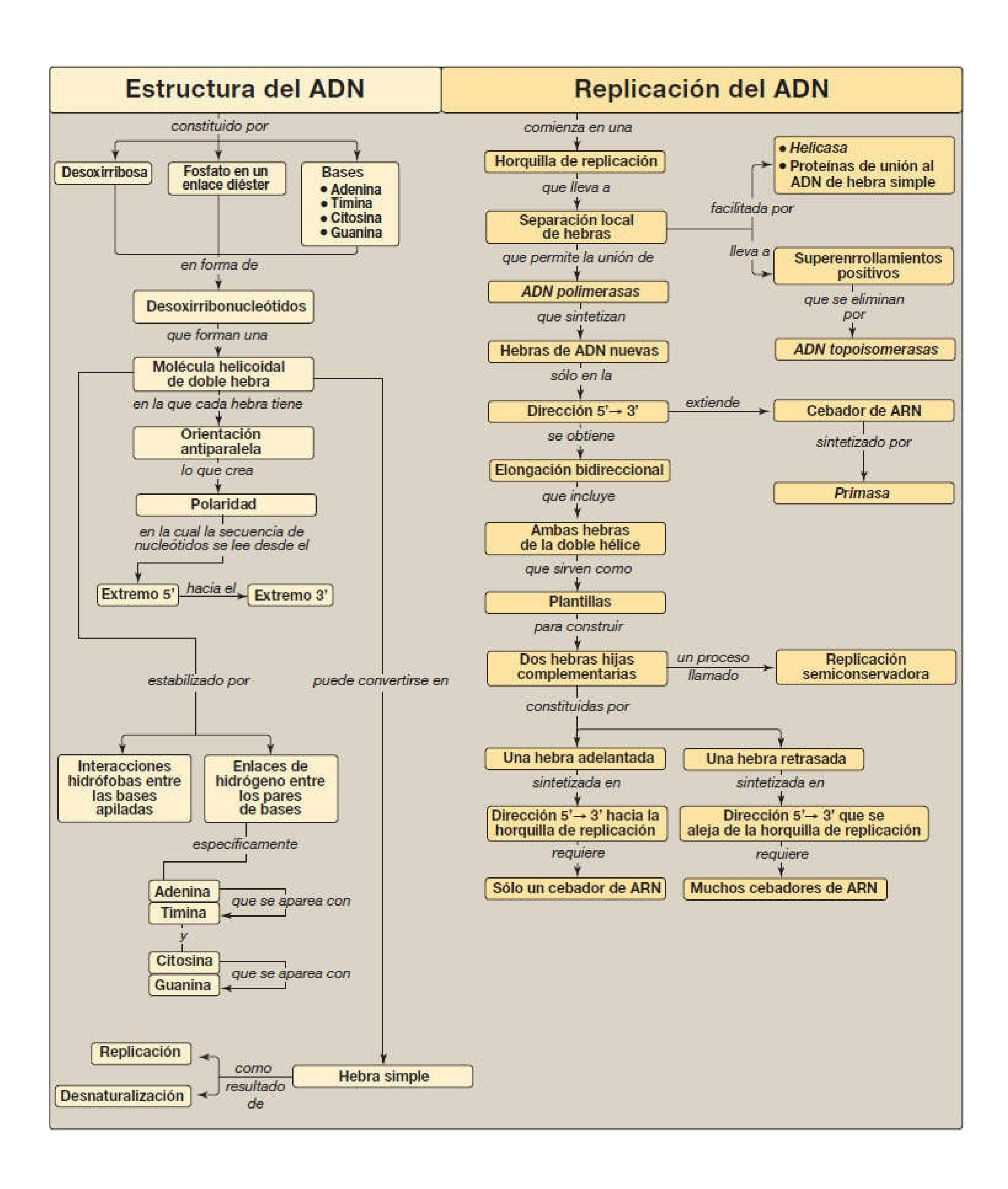


Figura 29-31 Corrección de alteraciones de las bases mediante reparación por escisión de bases. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; PP_i, pirofosfato.



Estructura del ADN
Replicación del ADN
constituido por
Desoxirribosa
Fosfato en un enlace diéster
Bases
• Adenina
• Timina
• Citosina
• Guanina
en forma de
Desoxirribonucleótidos
que forman una
Molécula helicoidal de doble hebra
en la que cada hebra tiene
Orientación antiparalela
lo que crea
Polaridad
en la cual la secuencia de nucleótidos se lee desde el
Extremo 5'
hacia el
Extremo 3'
estabilizado por
puede convertirse en
Interacciones hidrófobas entre las bases apiladas
Enlaces de hidrógeno entre los pares de bases
específicamente
Adenina
Timina
que se aparea con
y
Citosina
Guanina
que se aparea con
Replicación
Desnaturalización
como resultado de
Hebra simple
comienza en una
Horquilla de replicación
que lleva a
Separación local de hebras
facilitada por
• Helicasa
• Proteínas de unión al ADN de hebra simple
lleva a
Superenrrollamientos positivos
que se eliminan por
ADN topoisomerasas
que permite la unión de
ADN polimerasas
que sintetizan
Hebras de ADN nuevas
sólo en la
Dirección 5'→ 3'
extiende
Cebador de ARN
sintetizado por
Primasa
se obtiene
Elongación bidireccional
que incluye
Ambas hebras de la doble hélice
que sirven como
Plantillas
para construir
Dos hebras hijas complementarias
un proceso llamado
Replicación semiconservadora
constituidas por
Una hebra adelantada
sintetizada en
Dirección 5'→ 3' hacia la horquilla de replicación
requiere
Sólo un cebador de ARN
Una hebra retrasada
sintetizada en
Dirección 5'→ 3' que se aleja de la horquilla de replicación
requiere
Muchos cebadores de ARN

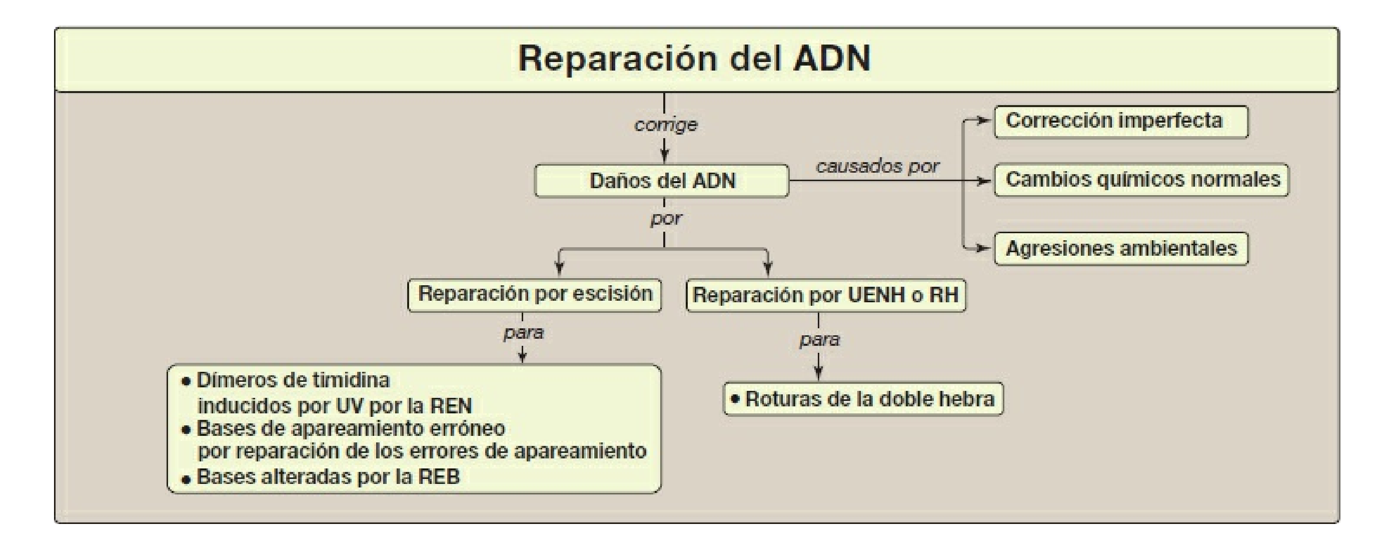


Figura 29-32 Mapa conceptual de la estructura, replicación y reparación del ADN Mapa conceptual de la estructura, replicación y reparación del ADN. REB, reparación por escisión de bases; REN, reparación por escisión de nucleótidos; RH, recombinación homóloga; UENH, unión de extremos no homólogos; UV, ultravioleta.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

29.1 Los padres de una niña de 10 años la llevan al dermató-logo porque tiene muchas pecas en la cara, el cuello, los brazos y las manos; éstos indican que es inusualmente sensible a la luz solar. Se identifican en la cara dos carcinomas de células basales. A partir del cuadro clínico, ¿cuáles de los procesos siguientes es más probable que sea defectuoso en esta paciente?

A. Reparación de las roturas de las dobles hebras por recombinación homóloga propensa a errores.

B. Eliminación de las bases con apareamientos erróneos del extremo 3’ de los fragmentos de Okazaki mediante un proceso dirigido por metilo.

C. Eliminación de los dímeros de pirimidina del ADN por medio de la reparación por escisión de nucleótidos.

D. Eliminación del uracilo del ADN mediante reparación por escisión de bases.

> Respuesta correcta = C. La sensibilidad a la luz solar, la presencia de gran cantidad de pecas en partes del organismo expuestas al sol y la presencia de cáncer de piel en una persona joven indican que, muy probablemente, la paciente tenga xeroderma pigmentoso (XP). Estos pacientes tienen déficit de alguna de las diversas proteínas XP necesarias para la reparación por escisión de los dímeros de pirimidina en el ADN dañado por luz ultravioleta. Las roturas de la doble hebra se reparan por unión de extremos no homólogos (propensa a errores) o por recombinación homóloga (sin errores). La metilación no se utiliza para la

discriminación de hebras en la reparación eucariota de apareamientos erróneos. El uracilo es eliminado de las moléculas de ADN por una glucosilasa específica en la reparación por escisión de bases, aunque aquí una alteración no provoca XP.

29.2 Los telómeros son complejos de ADN y proteína que protegen los extremos de los cromosomas lineales. En la mayoría de las células somáticas humanas, los telómeros se acortan en cada división. En células totipotenciales y en las células cancerosas, sin embargo, la longitud telomérica se mantiene. En la síntesis de los telómeros:

A. La telomerasa, una ribonucleoproteína, proporciona el ARN y la proteína necesarios para la síntesis.

B. El ARN de la telomerasa sirve como cebador.

C. El ARN de la telomerasa es una ribozima.

D. La proteína de la telomerasa es una ADN polimerasa dirigida por ADN.

E. El extremo corto de la hebra 3'→5' se alarga.

F. La dirección de la síntesis es 3'→5'.

Respuesta correcta = A. La telomerasa es una partícula de ribonucleoproteína necesaria para el mantenimiento del telómero. La telomerasa contiene un ARN que sirve como plantilla para la síntesis del ADN telomérico por la transcriptasa inversa de la telomerasa, no como cebador. El ARN telomérico no tiene actividad catalítica. Como transcriptasa inversa que es, la telomerasa sintetiza ADN utilizando su plantilla de ARN y, por tanto, es una ADN polimerasa dirigida por ARN. La dirección de la síntesis, como con todas las síntesis de ADN, es 5'→3', y es el extremo 3' ya más largo de la hebra 5'→3' el que se alarga.

29.3 Durante el estudio de la estructura de un pequeño gen secuenciado en el Proyecto Genoma Humano, un investigador notó que una hebra de la molécula del ADN contiene 20 A, 25 G, 30 C y 22 T. ¿Qué cantidad de cada base se encuentra en la molécula de doble hebra completa?

A. A = 40, G = 50, C = 60, T = 44

B. A = 44, G = 60, C = 50, T = 40

C. A = 45, G = 45, C = 52, T = 52

D. A = 50, G = 47, C = 50, T = 47

E. A = 42, G = 55, C = 55, T = 42

Respuesta correcta = E. Las dos hebras del ADN son complementarias entre sí; la base A se aparea con T, y la base G se aparea con C. Así pues, las 20 A de la primera hebra, por ejemplo, estarían apareadas con 20 T en la segunda hebra; las 25 G de la primera hebra estarían apareadas con 25 C en la segunda hebra, y así

sucesivamente. Cuando se unen todas, se indican los números correctos de cada base en la opción E. Nótese que, en la respuesta correcta, A = T y G = C.

29.4 Enumerar en qué orden las siguientes enzimas participan en la replicación procariota.

A. Ligasa.
B. Polimerasa I (actividad 3’→5’ exonucleasa).
C. Polimerasa I (actividad 5’→3’ exonucleasa).
D. Polimerasa I (actividad 5’→3’ polimerasa).
E. Polimerasa III.
F. Primasa.

Respuesta correcta = F, E, C, D, B, A. La primasa sintetiza el cebador de ARN; la polimerasa III alarga el cebador con ADN (y lo corrige); la polimerasa I elimina el cebador mediante la actividad 5’→3’ exonucleasa, llena el hueco por medio de la actividad 5’→3’ polimerasa y elimina los errores por medio de la actividad 3’→5’ exonucleasa, y la ligasa establece el enlace fosfodiéster 5’→3’ que une el ADN sintetizado por la polimerasa I y la polimerasa III.

29.5 Los didesoxinucleótidos carecen de grupo 3’-hidroxilo. ¿Por qué la incorporación de un didesoxinucleótido en el ADN detendría la replicación?

La falta de grupo 3’-OH evita la formación del enlace 3’-hidroxilo→5'-fosfato que une un nucleótido al adyacente en el ADN.

booksmedicos.org

Estructura, síntesis y procesamiento del ARN

30

I. VISIÓN GENERAL

El plan maestro genético de un organismo está contenido en la secuencia de desoxirribonucleótidos de su ácido desoxirribonucleico (ADN). Sin embargo, este plan maestro se expresa a través del ácido ribonucleico (ARN), las «copias activas» del ADN (fig. 30-1). El proceso de copiado, en el cual una hebra de ADN sirve de molde o plantilla para la síntesis de ARN, se denomina transcripción. La transcripción produce ARN mensajero (ARNm), que se traduce a secuencias de aminoácidos (cadenas polipeptídicas o proteínas), y ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y otras pequeñas moléculas de ARN que desempeñan funciones estructurales, catalíticas y reguladoras especializadas y que no se traducen, es decir, son ARN no codificantes (ARNnc). [Nota: sólo un 2 % del genoma codifica proteínas.] Por lo tanto, el producto final de la expresión génica puede ser ARN o proteína, dependiendo del gen. Una característica central de la transcripción es que es muy selectiva. Por ejemplo, algunas regiones del ADN dan lugar a muchos transcritos, mientras que otras generan pocos o ningún transcrito. Esta selectividad se debe, al menos en parte, a la presencia de señales incorporadas en la secuencia de nucleótidos del ADN. Estas señales indican a la *ARN polimerasa* dónde y cuántas veces ha de comenzar la transcripción y dónde debe terminarla. En este proceso de selección también intervienen numerosas proteínas reguladoras. La diferenciación bioquímica de los tejidos de un organismo es finalmente el resultado de la selectividad del proceso de transcripción. [Nota: esta selectividad de la transcripción contrasta con la naturaleza de la replicación del genoma, que es de «todo o nada».] Otra característica importante de la transcripción es que muchos transcritos de ARN que inicialmente son copias fieles de una de las dos hebras del ADN pueden sufrir diferentes modificaciones, como adiciones terminales, modificaciones de bases, corte y eliminación de segmentos internos, que convierten el transcrito primario inactivo en una molécula funcional.

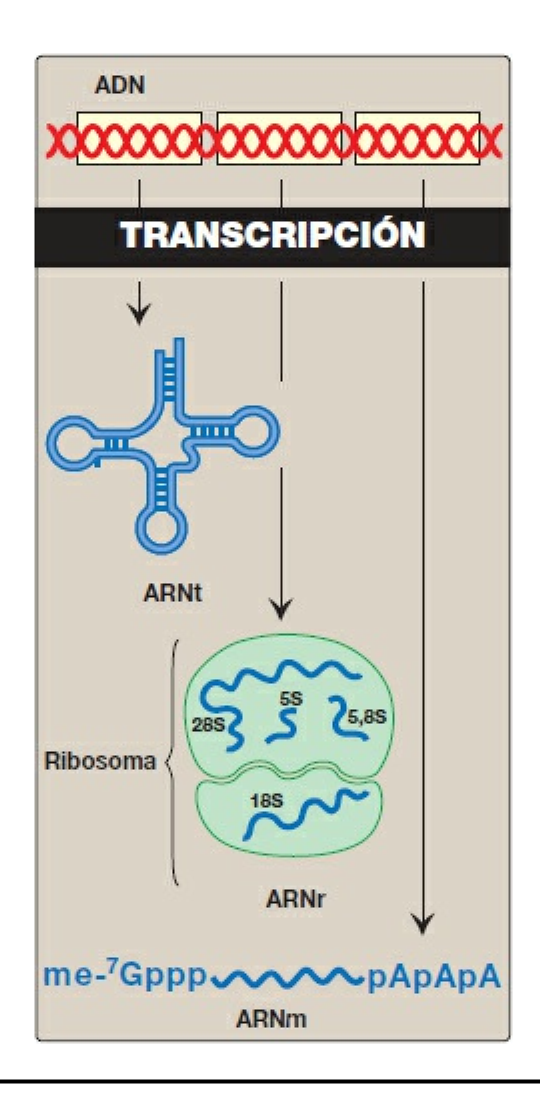


Figura 30-1 Expresión de la información genética por transcripción. [Nota: los ARN mostrados son eucariotas.] AAA, cola de poli-A; ARNm, ARN mensajero; ARNr, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia; me-^{7}Gppp, caperuza de trifosfato de 7-metilguanosina, descritos cada uno en la página 418.

II. ESTRUCTURA DEL ARN

Existen tres tipos fundamentales de ARN que participan en el proceso de síntesis de proteínas: ARNr, ARNt y ARNm. Al igual que el ADN, estos tres tipos de ARN son moléculas poliméricas no ramificadas compuestas por monofosfatos de nucleósidos unidos entre sí mediante enlaces fosfodiéster 3'→5' (v. pág. 396). Sin embargo, difieren del ADN en varios aspectos. Por ejemplo, son considerablemente más pequeñas que el ADN, contienen ribosa en lugar de desoxirribosa y uracilo en lugar de timina, y existen como hebras simples capaces de plegarse en estructuras complejas. Los tres tipos principales de ARN también difieren entre sí en tamaño, función y modificaciones estructurales especiales. [Nota: en eucariotas, moléculas adicionales de ARNnc pequeñas que se encuentran en el nucléolo (ARNnop), en el núcleo (ARNnp), y en el citoplasma (ARNmi) realizan funciones especializadas, como se describe en las págs. 425, 426 y 459.]

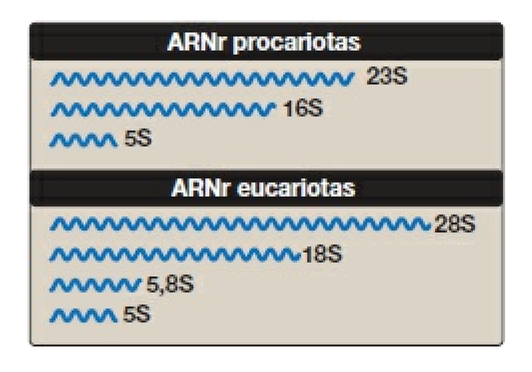


Figura 30-2 ARN ribosómico (ARNr) procariota y eucariota. S, unidad Svedberg.

A. ARN ribosómico

Los ARNr se encuentran asociados a diferentes proteínas como componentes de los ribosomas, que son las estructuras complejas que actúan como puntos de síntesis de proteínas (v. pág. 436). En las células procariotas existen tres especies de ARNr de distintos tamaños (23S, 16S y 5S) (fig. 30-2). En el citosol de eucariotas hay cuatro especies de ARNr (28S, 18S, 5,8S y 5S, donde «S» es la unidad Svedberg para el índice de sedimentación que se determina a partir del tamaño y la forma de la partícula). Juntos, los ARNr constituyen alrededor del 80 % del ARN total presente en la célula. [Nota: algunos ARN actúan como catalizadores; por ejemplo, un ARNr en la síntesis de proteínas (v. pág. 439). El ARN con actividad catalítica se denomina «ribozima».]

B. ARN de transferencia

Los ARNt son los más pequeños (4S) de los tres tipos principales de moléculas de ARN. Existe al menos un tipo específico de molécula de ARNt para cada uno de los 20 aminoácidos presentes habitualmente en las proteínas. Juntos, los ARNt constituyen aproximadamente el 15 % del ARN total presente en la célula. Las moléculas de ARNt contienen un alto porcentaje de bases inusuales, por ejemplo, dihidrouracilo (v. fig. 22-2, pág. 292) y muestran un amplio apareamiento intracatenario de bases (fig. 30-3) que origina las estructuras secundaria y terciaria características. Cada ARNt sirve de molécula «adaptadora» que transporta su aminoácido específico, unido covalentemente a su extremo 3’, al lugar de síntesis de proteínas. Allí reconoce la secuencia de código genético en un ARNm que especifica la adición de su aminoácido a la cadena peptídica en crecimiento (v. pág. 432).

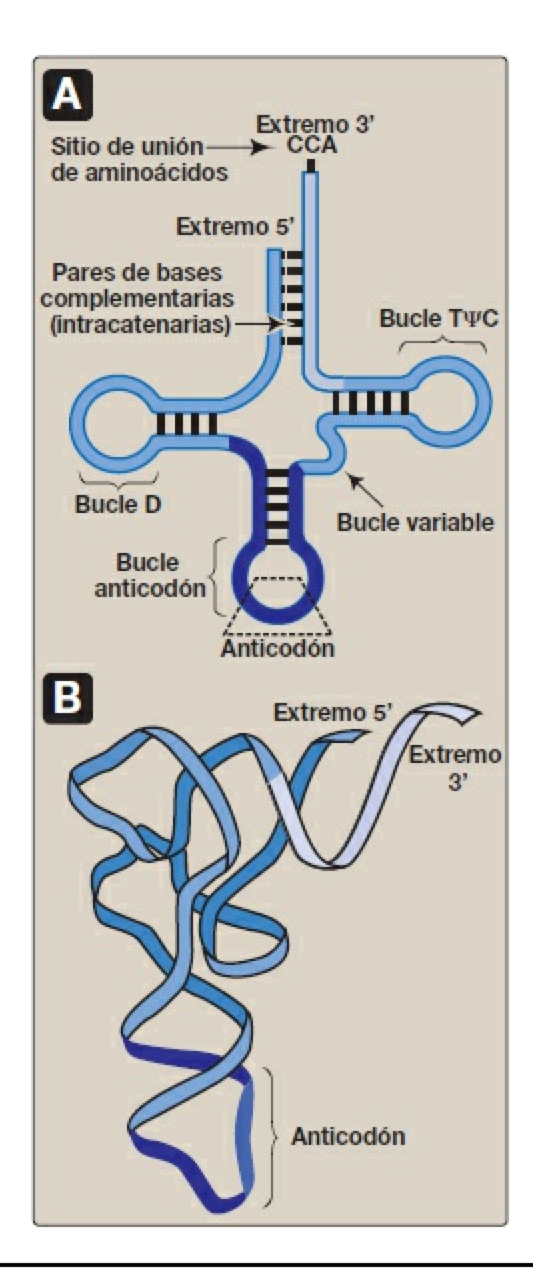


Figura 30-3 A. Estructura secundaria (en hoja de trébol) característica del ARN de transferencia (ARNt). **B.** Estructura plegada (terciaria) de los ARNt que se encuentran en las células. A, adenina; C, citosina; D, dihidrouracilo; β, seudouracilo; T, timina.

C. ARN mensajero

El ARNm constituye tan sólo aproximadamente el 5 % del ARN presente en la célula, pero es con mucho el tipo de ARN más heterogéneo en cuanto a tamaño y secuencia de bases. El ARNm transporta la información genética del ADN para utilizarla en la síntesis de proteínas. En eucariotas, ello implica la transferencia de ARNm desde del núcleo al citosol. Cuando el ARNm lleva información de más de un gen, se dice que es policistrónico (cistrón = gen). El ARNm policistrónico es característico de procariotas. Cuando el ARNm lleva información de un solo gen, se dice que es monocistrónico y es característico de eucariotas. Además de las regiones codificantes de proteínas que se pueden traducir, el ARNm contiene regiones no traducidas en sus

extremos 5’ y 3’ (fig. 30-4). Las características estructurales especiales del ARNm eucariota (pero no del procariota) son una larga secuencia de nucleótidos de adenina (una «cola de poli-A») en el extremo 3’ de la cadena de ARN más una «caperuza» en el extremo 5’, que consta de una molécula de 7-metilguanosina unida «en sentido contrario» (5’→5’) por un inusual enlace trifosfato. En la página 425 se comentan los mecanismos de modificación del ARNm utilizados para crear estas características estructurales especiales.

III. TRANSCRIPCIÓN DE GENES PROCARIOTAS

La estructura de la *ARN polimerasa (ARN pol),* las señales que controlan la transcripción y la diversidad de modificaciones que pueden experimentar los transcritos de ARN difieren de un organismo a otro y en particular de procariotas a eucariotas. Por esta razón se describirán por separado los procesos de transcripción en procariotas y eucariotas.

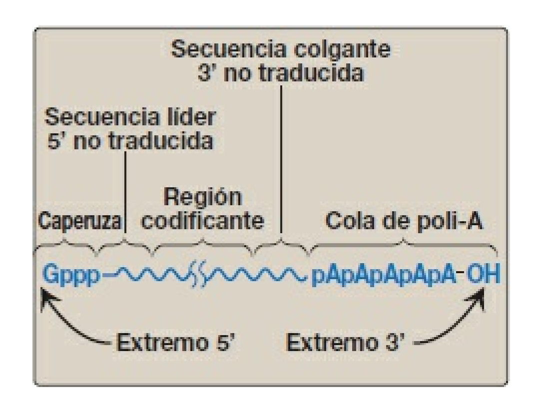


Figura 30-4 Estructura del ARN mensajero eucariota.

A. Propiedades de la ARN polimerasa procariota

En bacterias, una sola especie de *ARN pol* sintetiza todos los ARN, excepto los cortos cebadores de ARN necesarios para la replicación del ADN [Nota: los cebadores de ARN son sintetizados por una enzima especializada, la *primasa* (v. pág. 402)]. La *ARN pol* es una enzima de múltiples subunidades que reconoce una secuencia de nucleótidos (la región promotora) al principio de un segmento de ADN que se ha de transcribir. A continuación realiza una copia de ARN complementario de la hebra molde de ADN y después reconoce el final de la secuencia de ADN que se ha de transcribir (la región de terminación). El ARN se sintetiza desde su extremo 5’ hasta su extremo 3’ en dirección antiparalela a la hebra molde de ADN (v. pág. 397). El molde se copia como en la síntesis de ADN, en la que una guanina (G) en el ADN especifica una citosina (C) en el ARN, una C especifica una G, una timina (T) especifica una adenina (A), pero una A especifica un uracilo (U) en lugar de una T (fig. 30-5). Así pues, el ARN es complementario de la hebra molde (antisentido, menos) de ADN e idéntico a la hebra codificante (sentido, más), pero con U en lugar de T. Como moldes o plantillas para la transcripción pueden servir regiones de ambas

hebras de la molécula de ADN. Para un gen dado, sin embargo, sólo una de las dos hebras de ADN puede ser el molde. La localización del promotor para ese gen determina la hebra que se usa. La transcripción por la *ARN pol* implica una enzima central y varias proteínas auxiliares:

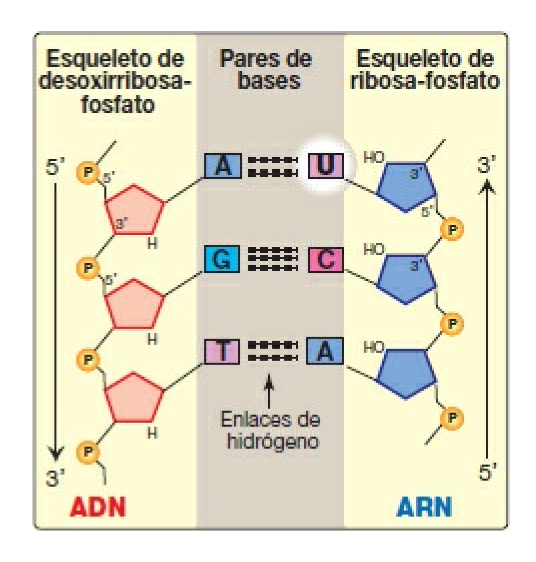


Figura 30-5 Pares de bases complementarias antiparalelas entre ADN y ARN. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; U, uracilo.

1. **Enzima central:** cinco de las subunidades peptídicas de la enzima, 2α, 1β, 1β' y 1Ω, son necesarias para el ensamblaje enzimático (α, Ω), la unión de la plantilla (β') y la actividad *ARN pol 5'→ 3'* (β), que reciben el nombre de enzima central (fig. 30-6). Sin embargo, esta enzima carece de especificidad (es decir, no es capaz de reconocer la región promotora en la plantilla de ADN).
2. **Holoenzima:** gracias a la subunidad σ (factor sigma) la *ARN pol* reconoce las regiones promotoras en el ADN. La subunidad σ más la enzima central forman la holoenzima. [Nota: diferentes factores σ reconocen diferentes grupos de genes.]

B. Etapas de la síntesis de ARN

El proceso de transcripción de un gen típico de *Escherichia coli (E. coli)* puede dividirse en tres fases: iniciación, elongación y terminación. Una unidad de transcripción se extiende desde el promotor hasta la región de terminación, y el producto inicial de la transcripción por la *ARN pol* se denomina transcrito primario.

1. **Iniciación:** la transcripción comienza con la unión de la holoenzima *ARN pol* a una región del ADN conocida como promotor, que no se transcribe. El promotor procariota contiene secuencias consenso características (fig. 30-7). [Nota: las secuencias consenso son secuencias idealizadas en las que la base mostrada en cada posición es la base que se encuentra con más frecuencia (pero no necesariamente siempre) en esa posición.] Las que son reconocidas por los factores σ de la *ARN pol* procariota son:

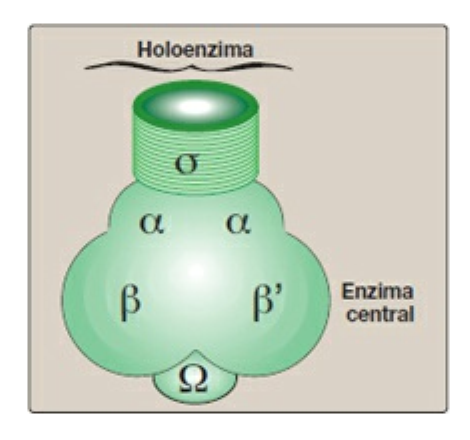


Figura 30-6 Componentes de la *ARN polimerasa* procariota.

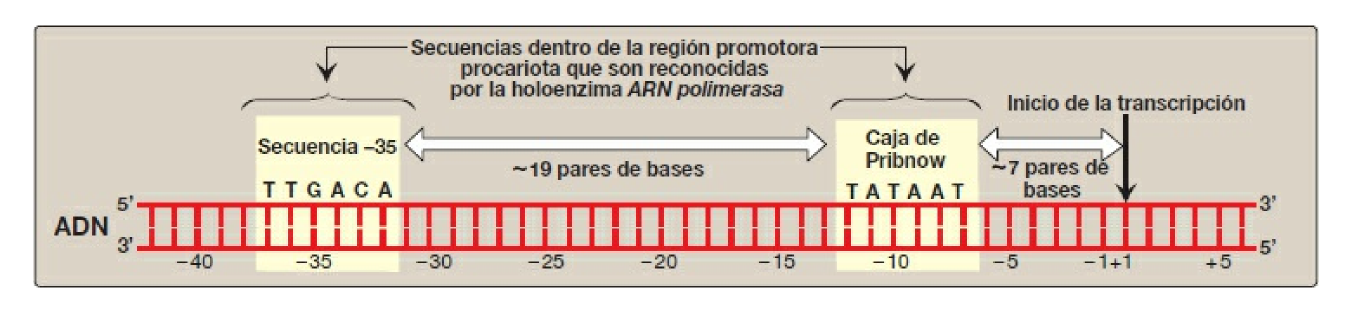


Figura 30-7 Estructura de la región promotora procariota. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

a. **Secuencia –35:** una secuencia consenso (5'-TTGACA-3'), centrada aproximadamente 35 bases a la izquierda del sitio de iniciación de la transcripción (v. fig. 30-7), es el punto de contacto inicial para la holoenzima, y se forma un complejo cerrado. [Nota: las secuencias reguladoras que controlan la transcripción se indican por convención mediante la secuencia de nucleótidos 5'→3' en la hebra codificante. Una base de la región promotora se designa con un número negativo si se encuentra delante (a la izquierda o hacia el extremo 5') del sitio de iniciación de la transcripción. Por tanto, la secuencia TTGACA está centrada aproximadamente en la base –35. A la primera base del sitio de iniciación de la transcripción se le asigna la posición +1. No hay ninguna base designada con «0».]

b. **Caja Pribnow:** la holoenzima se desplaza y cubre una segunda secuencia consenso (5'-TATAAT-3'), centrada aproximadamente en –10 (v. fig. 30-7), que es el sitio de la fusión (desenrollamiento) inicial del ADN. La fusión de un tramo corto (unas 14 bases) convierte el complejo cerrado en uno abierto, denominado burbuja de transcripción. [Nota: una mutación en la secuencia –10 o la –35 puede afectar a la transcripción del gen controlado por el promotor mutante.]

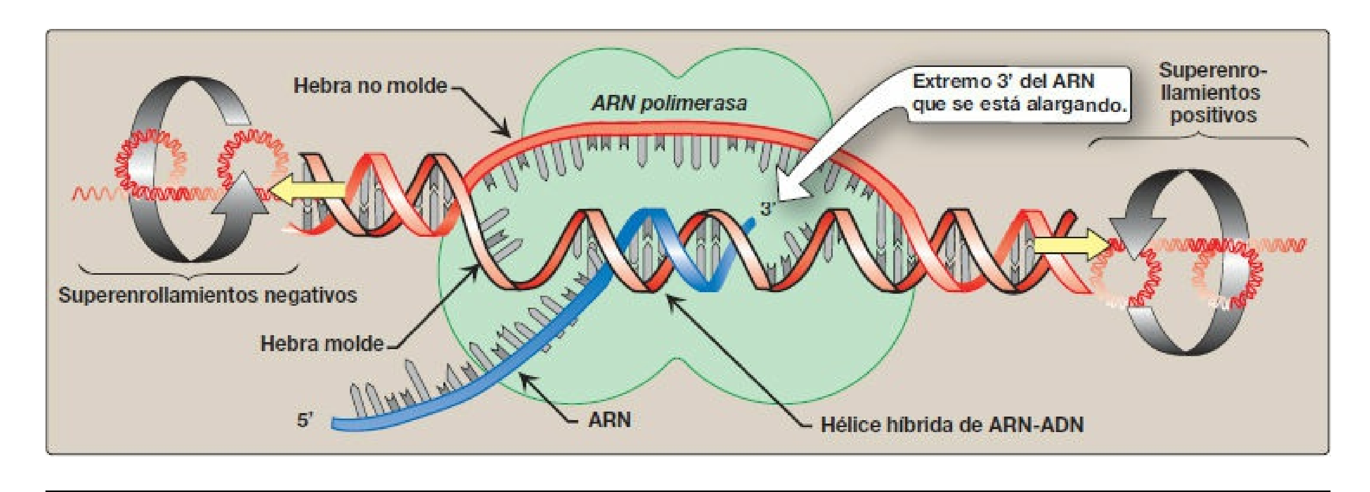


Figura 30-8 Desenrollamiento local del ADN provocado por la *ARN polimerasa,* y formación de un complejo de iniciación abierto.

2. **Elongación:** una vez que la holoenzima ha reconocido la región promotora y se ha unido a ella, continúa el desenrollamiento local de la hélice de ADN (fig. 30-8), mediado por la *polimerasa* [Nota: el proceso genera superenrollamientos en el ADN que pueden ser deshechos por las *ADN topoisomerasas* (v. pág. 401).] La *ARN pol* comienza a sintetizar un transcrito de la secuencia de ADN y se producen varios segmentos cortos de ARN que se desechan. Se dice que la fase de elongación comienza cuando el transcrito (que típicamente empieza por una purina) excede de una longitud de 10 nucleótidos. Entonces se libera el factor σ, y la enzima central es capaz de abandonar el promotor y de desplazarse a lo largo de la hebra que sirve como plantilla de una manera progresiva, actuando como su propia pinza deslizante. Durante la replicación se forma una corta hélice híbrida de ADN-ARN (v. fig. 30-8). Al igual que la *ADN pol,* la *ARN pol* utiliza trifosfatos de nucleósidos como sustrato y libera pirofosfato cada vez que se añade un monofosfato de nucleósido a la cadena en crecimiento. Igual que ocurre con la replicación, la transcripción siempre se realiza en dirección 5'→3'. Al contrario que la *ADN pol,* la *ARN pol* no requiere cebador y al parecer no posee ninguna actividad *exonucleasa* 3'→5' correctora.

3. **Terminación:** la elongación de la cadena de ARN de hebra sencilla continúa hasta llegar a una señal de terminación. La terminación puede ser intrínseca (espontánea) o dependiente de la participación de una proteína conocida como factor ρ (rho).

   a. **Terminación independiente de ρ:** se observa en la mayoría de los genes procariotas y requiere que una secuencia de la plantilla de ADN genere una secuencia autocomplementaria en el ARN naciente (recién sintetizado) (fig. 30-9). Esto permite al ARN plegarse sobre sí mismo formando un tronco rico en GC (estabilizado mediante enlaces de hidrógeno) y un bucle. Esta estructura se conoce como horquilla. El transcrito de ARN contiene además, inmediatamente detrás de la horquilla, una cadena de U en el extremo 3'. La unión de estos U a las A complementarias de la plantilla de ADN es débil. Esto facilita la separación del ARN recién sintetizado de su plantilla de ADN a medida que la doble hélice se

«cierra como una cremallera» detrás de la *ARN polimerasa.*

b. Terminación dependiente de ρ: ésta requiere la participación de otra proteína, el factor rho (ρ), que es una *ATPasa* hexámera con actividad *helicasa*. Rho se une a un «sitio de reconocimiento de rho» rico en C y próximo al extremo 5' del ARN naciente y, usando su actividad *ATPasa,* se desplaza a lo largo del ARN hasta alcanzar a la *ARN pol* detenida en el sitio de terminación. La actividad *helicasa dependiente de ATP* de ρ separa la hélice híbrida de ARN-ADN, lo que provoca la liberación del ARN.

4. **Acción de los antibióticos:** algunos antibióticos impiden el crecimiento de las células bacterianas inhibiendo la síntesis de ARN. Por ejemplo, la rifampicina inhibe la transcripción uniéndose a la subunidad β de la *ARN pol* procariota e impidiendo la extensión de la cadena a más de tres nucleótidos (fig. 30-10). La rifampicina es importante en el tratamiento de la tuberculosis. La dactinomicina (conocida por los bioquímicos como actinomicina D) fue el primer antibiótico para el que se descubrió una aplicación terapéutica en la quimioterapia de tumores. Se une a la plantilla de ADN e interfiere en el desplazamiento de la *ARN pol* a lo largo del ADN.

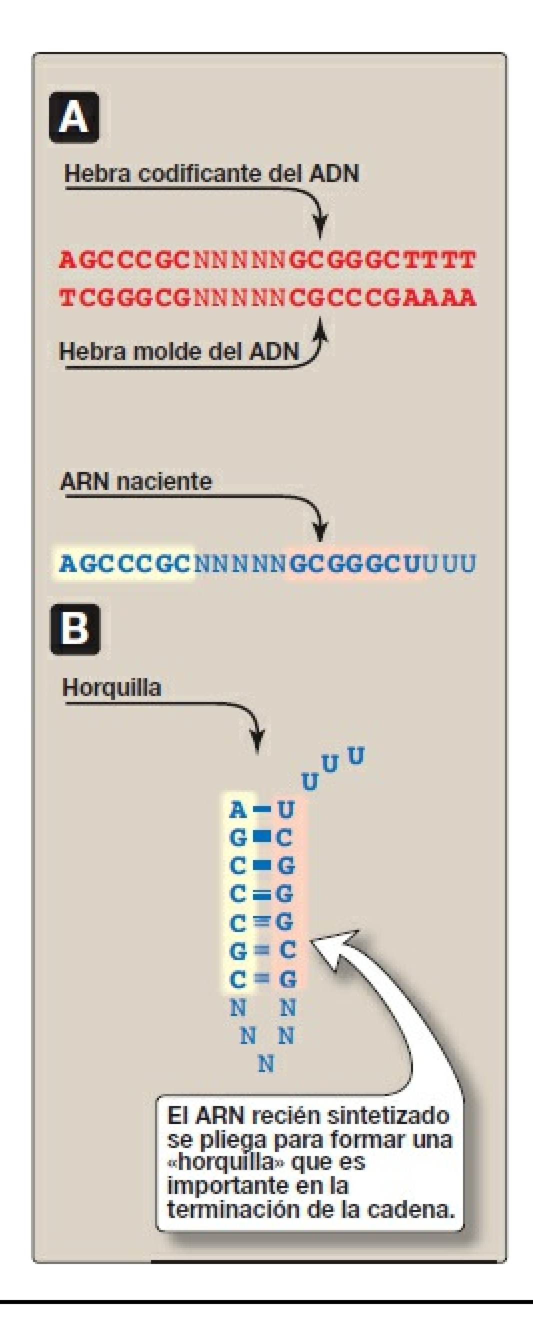


Figura 30-9 Terminación de la transcripción procariota independiente de ρ. **A.** La secuencia molde de ADN genera una secuencia autocomplementaria en el ARN naciente. **B.** Estructura en horquilla formada por el ARN. «N» representa una base no complementaria. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; U, uracilo. [Nota: la finalización de la transcripción eucariota no está del todo clara.]

IV. TRANSCRIPCIÓN DE GENES EUCARIOTAS

La transcripción de genes eucariotas es un proceso mucho más complicado que la transcripción en procariotas. La transcripción eucariota implica *polimerasas* separadas para la síntesis de ARNr, ARNt y ARNm. Además, intervienen numerosas proteínas denominadas factores de transcripción (FT). Los FT se unen a diferentes sitios del ADN, bien dentro de la región promotora central, cerca, o bien a cierta distancia de ella. Son necesarios tanto para el ensamblaje de un complejo de transcripción en el promotor

como para la determinación de qué genes se han de transcribir. [Nota: cada *ARN pol* eucariota posee sus propios promotores y FT que se unen a las secuencias promotoras nucleares.] Para que los FT reconozcan y se unan a sus secuencias de ADN específicas, la estructura de la cromatina debe alterarse (relajarse) en esa región para permitir el acceso al ADN. El papel de la transcripción en la regulación de la expresión génica se comenta en el capítulo 32.

A. Estructura de la cromatina y expresión génica

La asociación del ADN con histonas para formar los nucleosomas (v. pág. 409) influye en la capacidad de la maquinaria de transcripción para acceder al ADN que se ha de transcribir. La mayoría de los genes que se transcriben activamente se encuentran en una zona de cromatina relativamente relajada, denominada eucromatina, mientras que la mayoría de los segmentos inactivos del ADN se encuentran en la heterocromatina muy condensada. [Nota: la interconversión de esas formas se denomina remodelación de la cromatina.] Uno de los principales elementos del remodelado de cromatina es la modificación covalente de las histonas (p. ej., la acetilación de los residuos de lisina en el extremo amínico de las proteínas histonas) tal como se muestra en la figura 30-11. La acetilación, mediada por *histona acetiltransferasas (HAT),* elimina la carga positiva de la lisina reduciendo, por tanto, la interacción de la histona con el ADN cargado negativamente. La eliminación del grupo acetilo por *histona desacetilasas (HDAC)* restablece la carga positiva y promueve interacciones más fuertes entre las histonas y el ADN. [Nota: la recolocación dependiente de ATP de los nucleosomas es también necesaria para acceder al ADN.]

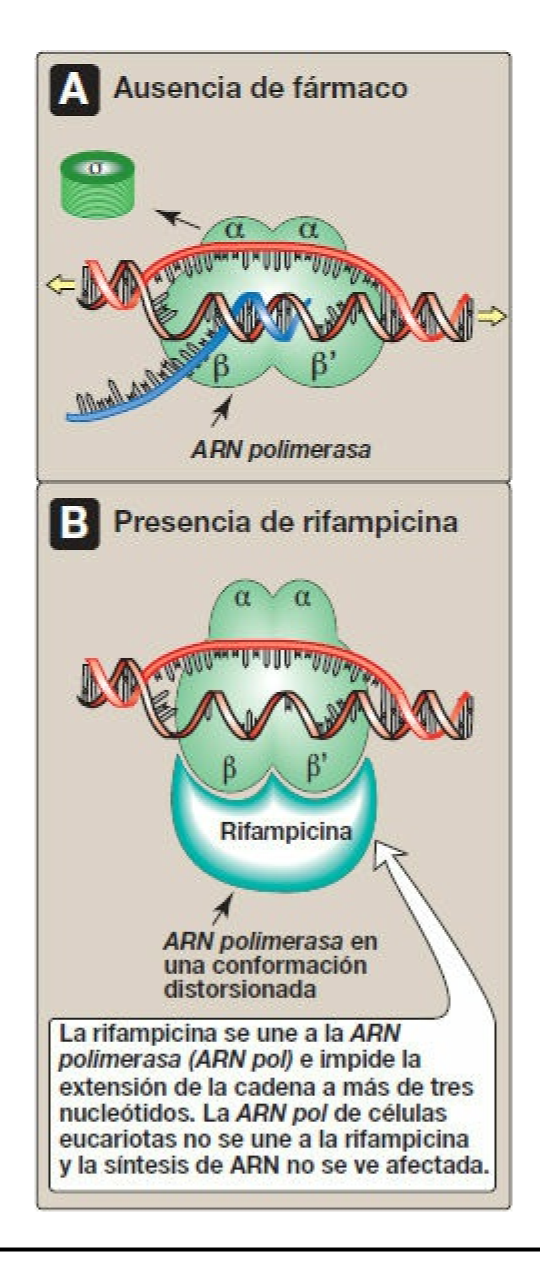


Figura 30-10 Inactivación de la *ARN polimerasa* procariota por rifampicina.

B. ARN polimerasas nucleares de células eucariotas

Existen tres clases diferentes de *ARN pol* en el núcleo de las células eucariotas. Todas ellas son enzimas grandes con múltiples subunidades. Cada clase de *ARN pol* reconoce tipos concretos de genes.

1. **ARN polimerasa I:** esta enzima sintetiza en el nucléolo el precursor de ARNr de 28S, 18S y 5,8S.

2. **ARN polimerasa II:** esta enzima sintetiza los precursores de ARNm, que seguidamente se traducen para producir proteínas. La *ARN pol II* también sintetiza ciertos ARN nucleares pequeños, como el ARNnop (v. pág. 425), el ARNnp (v. pág. 426) y el miARN (v. pág. 459).

a. Promotores para la ARN polimerasa II: en algunos genes transcritos por la *ARN pol II* se encuentra una secuencia de nucleótidos (TATAAA), casi idéntica a la de la caja de Pribnow (v. pág. 420), centrada aproximadamente 25 nucleótidos en dirección 5' del sitio de iniciación de la transcripción. Esta secuencia de consenso de los promotores nucleares se denomina caja TATA o de Hogness. No obstante, en la mayoría de los genes no hay ninguna caja TATA. En su lugar, hay distintos elementos promotores nucleares tales como un Inr (iniciador) o un DPE (*downstream promoter element,* elemento promotor retrógrado) (fig. 30-12). [Nota: en ningún promotor central se encuentran secuencias consenso.] Puesto que estas secuencias están situadas en la misma molécula de ADN que las que se están transcribiendo, se denominan elementos que actúan en *cis.* Las secuencias sirven de sitios de unión para las proteínas conocidas como factores de transcripción general (FTG), que a su vez interactúan entre sí y con la *ARN pol II.*

Figura 30-11 Acetilación/desacetilación de un residuo de lisina en una proteína histona. *HAT, histona acetiltransferasa; HDAC, histona desacetilasa.*

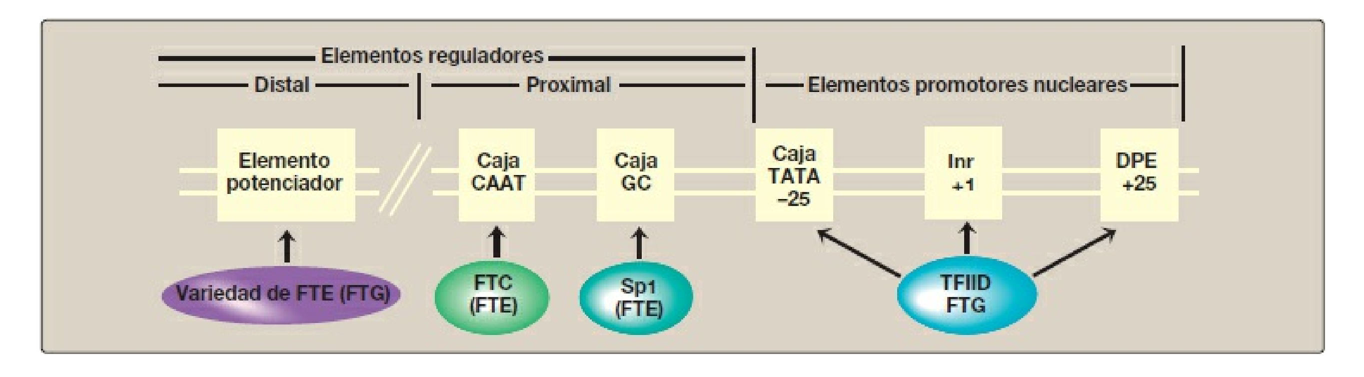


Figura 30-12 Promotor de acción *cis* del gen eucariota y elementos reguladores y sus factores de transcripción específica y general de acción *trans* (FTE y FTG, respectivamente). DPE, elemento promotor retrógrado; Inr, iniciador.

b. Factores de transcripción general: constituyen el requisito mínimo para el reconocimiento del promotor, el reclutamiento de la *ARN pol II* hacia el promotor y la iniciación de la transcripción a nivel basal (fig. 30-13 A). Los FTG son

codificados por distintos genes, se sintetizan en el citosol y circulan hasta su sitio de acción, y por tanto son de acción *trans.* [Nota: al contrario que la holoenzima de procariotas, la *ARN pol II* de eucariotas no reconoce el promotor ni se une a él por sí sola. Más bien, TFIID, un FTG que contiene proteína de unión a TATA y factores asociados a TATA, reconoce la caja TATA (y otros elementos promotores nucleares) y se une a ella. TFIIF, otro FTG, acerca la *polimerasa* al promotor. La actividad de *helicasa* de TFIIH desenrolla el ADN y su actividad de *cinasa* fosforila la *polimerasa,* lo cual permite a ésta liberar el promotor.]

c. **Elementos reguladores y activadores transcripcionales:** por encima del promotor nuclear hay otras secuencias consenso (v. fig. 30-12). Las que están cerca del promotor nuclear (en un intervalo de 200 nucleótidos) son elementos reguladores proximales, tales como las cajas CAAT y GC. Las que están más lejos son elementos reguladores distales como los potenciadores (v. pág. 424). Las proteínas conocidas como activadores transcripcionales o factores de transcripción específicos (FTE) se unen a estos elementos reguladores. Los FTE se unen a elementos proximales del promotor para regular la frecuencia de inicio de la transcripción y a elementos distales para mediar la respuesta a señales tales como las de hormonas (v. pág. 456) y regular qué genes se expresan en un punto determinado en el tiempo. Un gen eucariota característico que codifique proteínas tiene sitios de unión para muchos de estos factores. [Nota: los FTE tienen dos dominios de unión. Uno es el dominio de unión a ADN, el otro es el dominio de activación de la transcripción que incorpora los FTG al promotor nuclear, así como proteínas «coactivadoras» tales como las enzimas *HAT* que intervienen en la modificación de la cromatina.]

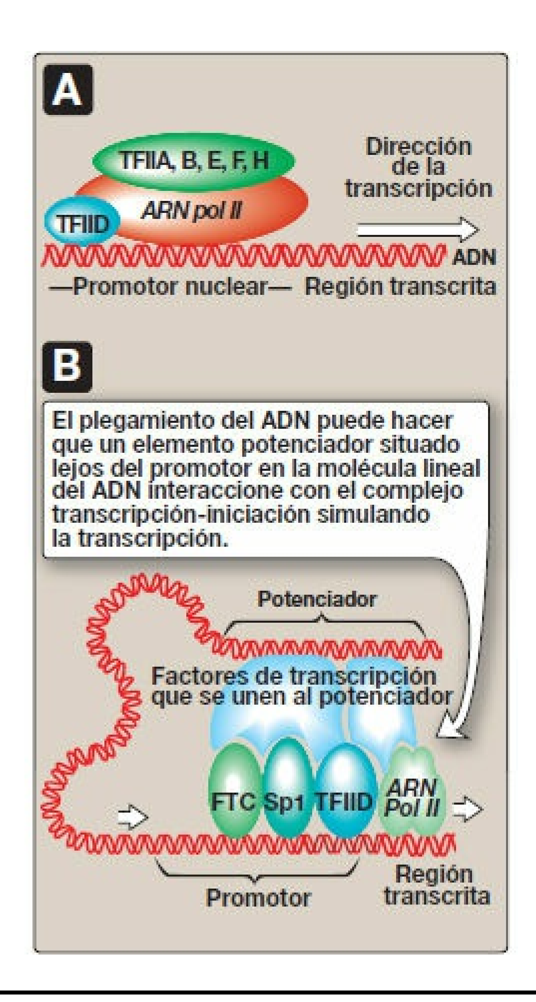


Figura 30-13 A. Asociación de los factores generales de la transcripción (FTII) y la *ARN polimerasa II (ARN pol II)* en los promotores nucleares. [Nota: el número romano II designa los FT de la *ARN pol II.*] **B.** Estimulación del potenciador de la transcripción. FTC, factor de transcripción de la caja CAAT; Sp1, factor de especificidad 1.

> Los factores de transcripción se unen al ADN a través de una diversidad de motivos, como hélice-asa-hélice, dedos de cinc y cremalleras de leucina (v. pág. 18).

d. Papel de los potenciadores en la regulación génica en eucariotas: los potenciadores son secuencias de ADN especiales y que aumentan la tasa de iniciación de la transcripción por la *ARN pol II*. Los potenciadores se encuentran en el mismo cromosoma que el gen cuya transcripción estimulan (fig. 30-13 B). Sin embargo, éstos pueden: *1)* estar localizados hacia 5' o hacia 3' del sitio de iniciación de la transcripción; *2)* encontrarse próximos al promotor o a miles de pares de bases de él (fig. 30-14), y *3)* estar en cualquiera de las hebras del ADN. Los potenciadores contienen secuencias de ADN denominadas «elementos de respuesta» que se unen a FTE (activadores transcripcionales). Estos factores de unión a potenciadores pueden interactuar, doblando o curvando el ADN, con

otros factores de transcripción unidos a un promotor y con la *ARN pol II,* estimulando de este modo la transcripción (v. fig. 30-13 B). [Nota: aunque los silenciadores son similares a los potenciadores en cuanto a que también actúan a gran distancia, reducen el nivel de la expresión génica.]

e. **Inhibidores de la ARN polimerasa II:** la α-amanitina, una potente toxina producida por el hongo venenoso *Amanita phalloides* (denominado también «hongo de la muerte»), forma un fuerte complejo con la *ARN pol II,* de modo que inhibe la síntesis de ARNm.

3. **ARN polimerasa III:** esta enzima produce los ARN pequeños: los ARNt, el ARNr 5S y parte del ARNnp y ARNnop.

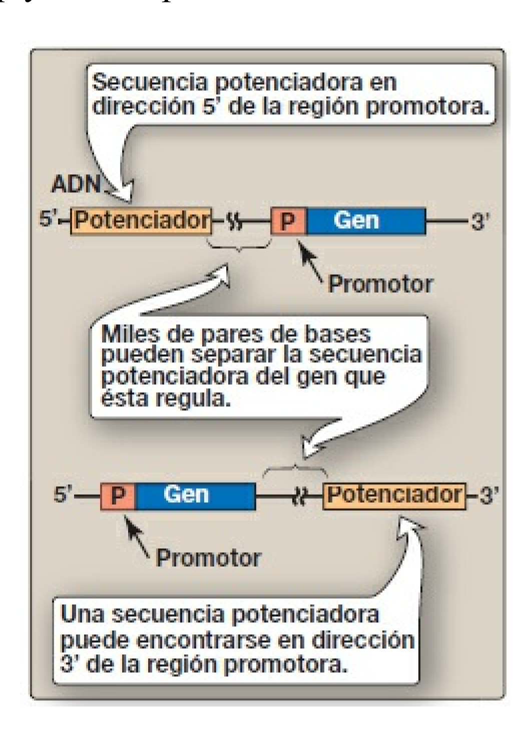


Figura 30-14 Algunas localizaciones posibles de las secuencias potenciadoras.

C. ARN polimerasa mitocondrial

Las mitocondrias contienen una sola *ARN pol* que se parece más a la *ARN pol* bacteriana que a la enzima nuclear eucariota.

V. MODIFICACIÓN POSTRANSCRIPCIONAL DEL ARN

Un transcrito primario es la copia lineal de ARN inicial de una unidad transcripcional (el segmento de ADN situado entre las secuencias de iniciación y terminación específicas). Los transcritos primarios de los ARNt y los ARNr de procariotas y eucariotas sufren modificaciones postranscripcionales por digestión de los transcritos originales por *ribonucleasas*. Los ARNt se modifican posteriormente para ayudar a conferir a cada especie su identidad única. Por el contrario, el ARNm procariota es generalmente

idéntico a su transcrito primario, mientras que el ARNm eucariota se modifica extensamente durante y después de la transcripción.

A. ARN ribosómico

Los ARNr de células procariotas y eucariotas se sintetizan a partir de moléculas precursoras largas denominadas ARN prerribosómicos (preARNr). Los ARNr 23S, 16S y 5S de procariotas se producen a partir de una única molécula de pre-ARNr, al igual que los ARNr 28S, 18S y 5,8S de eucariotas (fig. 30-15). [Nota: el ARNr 5S eucariota es sintetizado por la *ARN pol III* y modificado por separado.] Los pre-ARNr son digeridos por *ribonucleasas* para proporcionar segmentos de ARNr de tamaño intermedio, que son procesados adicionalmente (recortados por *exonucleasas* y modificados en algunas bases y ribosas) para producir la especie requerida de ARN. [Nota: en los eucariotas, los genes para ARNr se encuentran en largos arreglos en tándem. La síntesis y el procesamiento del ARNr ocurren en el nucleólo, con modificaciones de bases y azúcares facilitadas por ARNnop. Algunas de las proteínas destinadas a formar parte del ribosoma se asocian con el pre-ARNr antes y durante su modificación.]

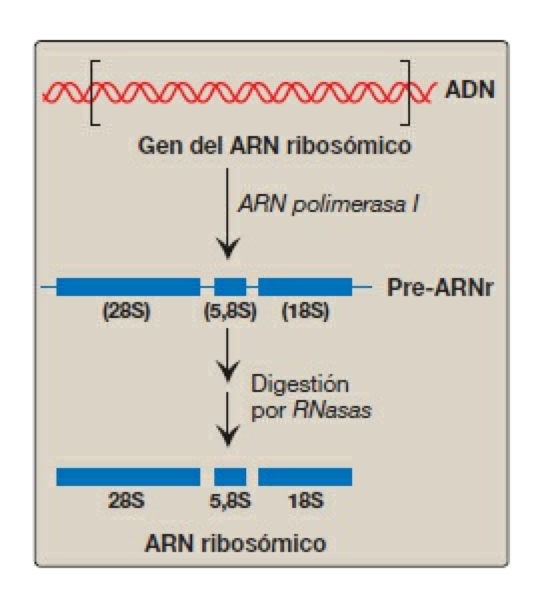


Figura 30-15 Procesamiento postranscripcional del ARN ribosómico eucariota por *ribonucleasas (RNasas)*. S, unidad Svedberg.

B. ARN de transferencia

Los ARNt eucariotas y procariotas se producen también a partir de moléculas precursoras más largas que han de modificarse (fig. 30-16). Se eliminan secuencias en ambos extremos de la molécula y, de estar presente, se elimina un intrón del bucle anticodón por medio de *nucleasas*. Otras modificaciones postranscripcionales consisten en la adición de una secuencia −CCA mediante la acción de la *nucleotidiltransferasa* al extremo 3’-terminal del ARNt y la modificación de bases en posiciones específicas para producir «bases inusuales» características del ARNt (v.

pág. 292).

C. ARNm eucariota

El conjunto de todos los transcritos primarios sintetizados en el núcleo por la *ARN pol II* se conoce como ARN nuclear heterogéneo (ARNnh). Los componentes pre-ARNm del ARNnh experimentan una extensa modificación cotranscripcional y postranscripcional en el núcleo. Estas modificaciones normalmente consisten en lo siguiente:

1. **Adición de la caperuza 5':** ésta es la primera de las reacciones de procesamiento del pre-ARNm (fig. 30-17). La caperuza es una 7-metilguanosina unida al extremo 5'-terminal del ARNm mediante un enlace trifosfato 5'→5' inusual, resistente a la mayoría de las nucleasas. Para la creación de la caperuza debe eliminarse el grupo γ fosforilo del 5'-trifosfato del pre-ARNm, y agregarse monofosfato de guanosina (GMP) (de GTP) por acción de la enzima nuclear *guanililtransferasa*. La metilación de esta guanina terminal se produce en el citosol y es catalizada por la *guanina-7-metiltransferasa*. La S-adenosilmetionina es la fuente del grupo metilo (v. pág. 263). Pueden producirse otros pasos de metilación. La adición de esta «caperuza» de 7-metilguanosina ayuda a estabilizar el ARNm y permite iniciar la traducción (v. pág. 439).

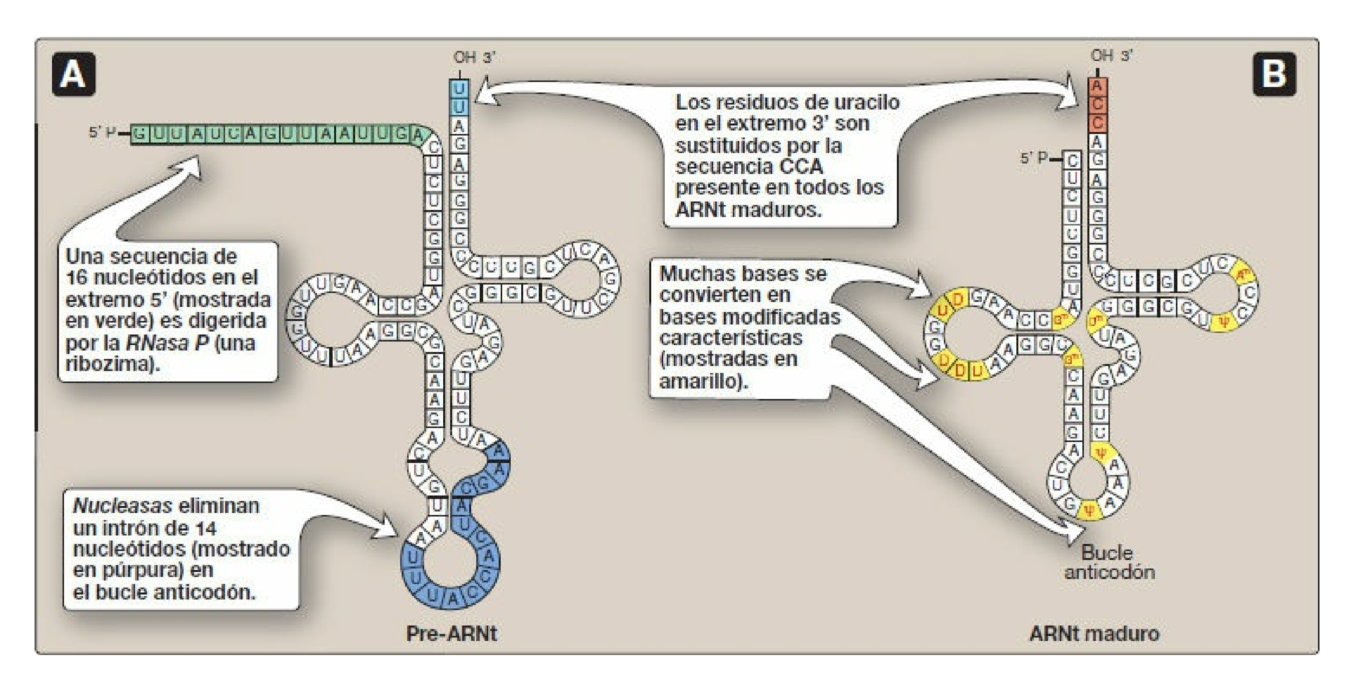


Figura 30-16 A. Transcrito primario de un ARN de transferencia (ARNt). **B.** ARNt funcional después de la modificación postranscripcional. Las bases modificadas son D (dihidrouracilo), Ψ (seudouracilo) y ^{m}, que significa que la base ha sido metilada.

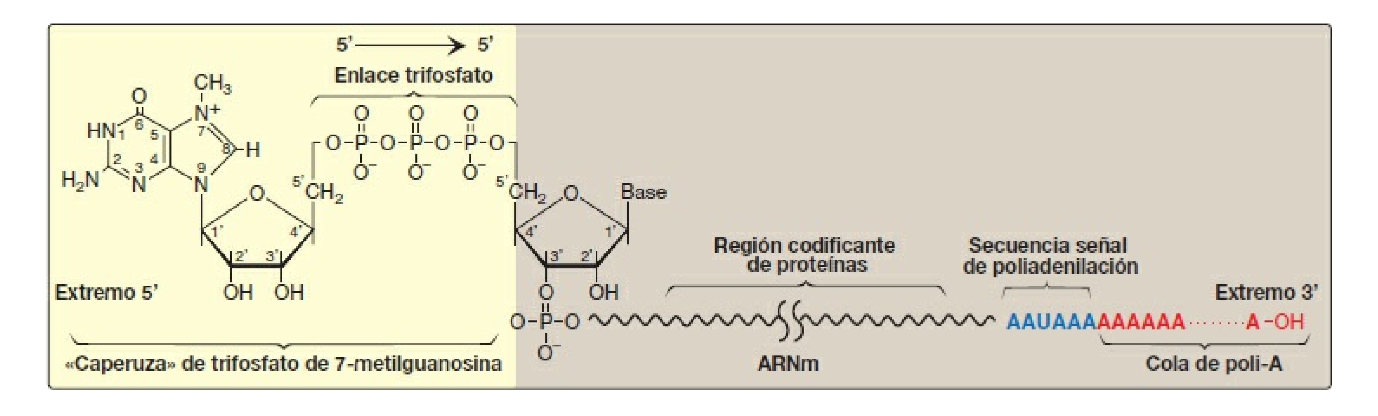


Figura 30-17 Modificación postranscripcional del ARN mensajero (ARNm) que muestra la caperuza de 7-metilguanosina y la cola de poli-A.

2. **Adición de una cola de poli-A:** la mayor parte del ARNm eucariota (con notables excepciones, como los que codifican las histonas) posee una cadena de 40 a 250 nucleótidos de adenina unida al extremo 3' (v. fig. 30-17). Esta cola de poli-A no se transcribe a partir del ADN sino que es añadida después de la transcripción por la enzima nuclear *poliadenilato polimerasa,* que usa ATP como sustrato. El pre-ARNm se corta en dirección 3' de una secuencia de consenso denominada secuencia señal de poliadenilación (AAUAAA), situada próxima al extremo 3' del ARN, y la cola de poli-A se añade al nuevo extremo 3'. Estas colas ayudan a estabilizar el ARNm, facilitan su salida del núcleo y contribuyen a la traducción. Una vez que el ARNm ha entrado en el citosol, la cola de poli-A se acorta gradualmente.

3. **Eliminación de intrones:** la maduración del ARN eucariota normalmente implica la eliminación del transcrito primario de las secuencias de ARN (intrones o secuencias que intervienen) que no codifican la proteína. Las secuencias codificantes (expresadas) que quedan, los exones, se unen entre sí para formar el ARNm maduro. El proceso de eliminación de intrones y de unión de exones se denomina «corte y empalme». El complejo molecular que realiza estas tareas se conoce como espliceosoma. Unos pocos transcritos primarios eucariotas no contienen intrones (p. ej., los de los genes de las histonas). Unos cuantos contienen pocos intrones, mientras que otros, como los transcritos primarios de las cadenas α del colágeno, contienen más de 50 secuencias intermedias que han de ser eliminadas para obtener un ARNm maduro listo para la traducción.

   a. **Papel de los ARN nucleares pequeños:** los ARNnp ricos en uracilo, cuando se asocian con múltiples proteínas, forman partículas ribonucleoproteicas nucleares pequeñas (PRNnp o «snurps» designados U1 a U6) que median el corte y empalme. Facilitan el corte y empalme de segmentos exónicos formando pares de bases con las secuencias consenso presentes en cada extremo del intrón (fig. 30-18). [Nota: en el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmunitaria, los pacientes producen anticuerpos contra sus propias proteínas nucleares, tales

como PRNnp.]

b. Mecanismo de corte y empalme: la unión de las PRNnp coloca las secuencias de los exones vecinos en la posición correcta para el proceso de corte y empalme, lo que permite que tengan lugar dos reacciones de transesterificación. El grupo 2'-OH de un nucleótido de adenina (conocido como sitio de ramificación A) en el intrón ataca al fosfato en el extremo 5' del intrón (sitio dador) formando un enlace fosfodiéster 2'→5' inusual y creando una estructura en «lazo» (v. fig. 30-18). El 3'-OH recién liberado del exón 1 ataca al fosfato 5' en el sitio receptor del corte y empalme, formando un enlace fosfodiéster que une los exones 1 y 2. El intrón escindido se libera en forma de lazo y se degrada. [Nota: las secuencias GU y AG al principio y al final de los intrones, respectivamente, no varían.] Una vez eliminados los intrones y unidos los exones, las moléculas de ARNm maduras abandonan el núcleo y pasan al citosol a través de poros presentes en la membrana nuclear. [Nota: los intrones del ARNt (v. fig. 30-16) se eliminan mediante un mecanismo diferente.]

c. Efecto de mutaciones en el sitio de corte y empalme: las mutaciones en los sitios de corte y empalme pueden ocasionar un empalme incorrecto y la producción de proteínas aberrantes. Se estima que más del 15 % de todas las enfermedades genéticas son consecuencia de mutaciones que afectan al corte y empalme del ARN. Por ejemplo, las mutaciones que provocan un corte y empalme incorrecto del ARNm de la globina β son responsables de algunos casos de talasemia β, una enfermedad en la que la producción de la proteína globina β es defectuosa (v. pág. 38). Las mutaciones en el sitio de empalme pueden llevar al salto (eliminación) de exones o a que los intrones se mantengan. También pueden activar sitios de empalme crípticos, que son sitios que contienen la secuencia consenso 5' o 3' pero que normalmente no se utilizan.

4. Corte y empalme alternativo de las moléculas de ARNm: las moléculas de pre-ARNm de más del 50 % de los genes humanos pueden experimentar formas alternativas de corte y empalme en diferentes tejidos. Esto da lugar a múltiples variaciones del ARNm y, por lo tanto, de su producto proteico (fig. 30-19) y parece ser un mecanismo para producir un conjunto diverso de proteínas a partir de un conjunto limitado de genes. Por ejemplo, en las células eucarióticas, el ARNm para la tropomiosina, una proteína de unión a filamentos de actina del citoesqueleto (y del aparato contráctil de las células musculares), experimenta un extenso corte y empalme alternativo específico de tejido, con producción de múltiples isoformas de la proteína tropomiosina.

VI. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Existen tres tipos principales de ARN que participan en el proceso de síntesis de proteínas: **ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt)** y **ARN**

mensajero (ARNm) (fig. 30-20). Son polímeros de nucleótidos no ramificados, pero difieren del ADN en que contienen **ribosa** en lugar de desoxirribosa y **uracilo** en lugar de timina. El **ARNr** es un componente de los **ribosomas.** El **ARNt** sirve de molécula «adaptadora» que transporta un aminoácido específico al lugar de síntesis de proteínas. El **ARNm** transporta la información genética del ADN para su uso en la síntesis de proteínas. El proceso de síntesis de ARN se denomina **transcripción,** y los sustratos son **trifosfatos de ribonucleósido.** La enzima que sintetiza el ARN es la ***ARN polimerasa (ARN pol).*** En las células **procariotas,** la **enzima central** presenta cinco subunidades (2α, 1β, 1β' y 1Ω), y posee una **actividad *polimerasa 5'→3'*** que **alarga** la hebra de ARN en crecimiento. Esta enzima requiere una subunidad adicional, el **factor sigma (σ)** que reconoce la secuencia de nucleótidos (región **promotora**) al principio de un segmento de ADN que se ha de transcribir. Esta región contiene **secuencias consenso** que están muy conservadas: la **caja TATA (Pribnow)** y la **secuencia –35.** Se necesita otra proteína, el **factor rho (ρ),** para la **terminación** de la transcripción de algunos genes. Existen tres clases diferentes de *ARN pol* en el núcleo de las células eucariotas. La ***ARN pol I*** sintetiza el precursor de los ARNr en el nucléolo. En el nucleoplasma, la ***ARN pol II*** sintetiza los precursores de los ARNm y algunos ARN no codificantes, y la ***ARN pol III*** produce los precursores de los **ARNt.** Ni en los procariotas ni en los eucariotas la *ARN pol* requiere cebador, y carece de actividad exonucleasa 3'→5' (correctora). Los **promotores** nucleares para los genes transcritos por la ***ARN pol II*** contienen secuencias consenso de acción *cis,* como la **caja de Hogness** tipo TATA, que actúa como sitio de unión para los factores de transcripción general de acción *trans.* Por delante de estos hay elementos reguladores proximales, tales como las cajas CAAT y GC, así como elementos reguladores distales tales como los potenciadores. Los activadores transcripcionales (factores de transcripción específicos) se unen a estos elementos y regulan la frecuencia de inicio de la transcripción, la respuesta a señales tales como las hormonales y qué genes se expresan en un punto determinado en el tiempo. La transcripción eucariota requiere que la **cromatina** sea accesible. Un **transcrito primario** es una copia lineal de una **unidad transcripcional,** el segmento de ADN que se encuentra entre las secuencias de iniciación y de terminación específicas. Los transcritos primarios de los ARNt y los ARNr procariotas y eucariotas experimentan una **modificación postranscripcional** por digestión de los transcritos originales por la acción de *ribonucleasas.* El **ARNr** de células procariotas y eucariotas se sintetiza a partir de largas moléculas precursoras denominadas pre-ARNr. Estos precursores se digieren y recortan mediante *ribonucleasas,* generando los 3 ARNr más grandes, y se modifican bases y azúcares. El ARNr 5S eucariota se sintetiza mediante la *ARN pol III* y se modifica por separado. El ARNm procariota es generalmente idéntico a su transcrito primario, mientras que el ARNm eucariota sufre una amplia modificación cotranscripcional y postranscripcional. Así, por ejemplo, una « **caperuza» de 7-**

metilguanosina se une al extremo 5'-terminal del ARNm a través de un enlace 5'→5'. Una **larga cola de poli-A,** no transcrita a partir del ADN, se une al extremo 3' de la mayor parte de los ARNm. La mayoría de los ARNm eucariotas también contienen **secuencias intermedias (intrones)** que deben eliminarse para que el ARNm sea funcional. Su eliminación, así como la **unión de secuencias expresadas (exones),** requiere un **espliceosoma** formado por **partículas ribonucleoproteicas nucleares pequeñas (PNRnp o «snurps»)** que median el proceso de **corte y empalme.** El ARNm eucariota es monocistrónico, y contiene información de un solo gen. Los ARNt procariotas y eucariotas también se obtienen a partir de moléculas precursoras más largas. Si está presente, un intrón es eliminado por *nucleasas,* y los extremos de la molécula han de cortarse por la acción de *ribonucleasas.* Se añade una secuencia **3'-CCA** y se modifican las bases de posiciones específicas, generando bases «inusuales».

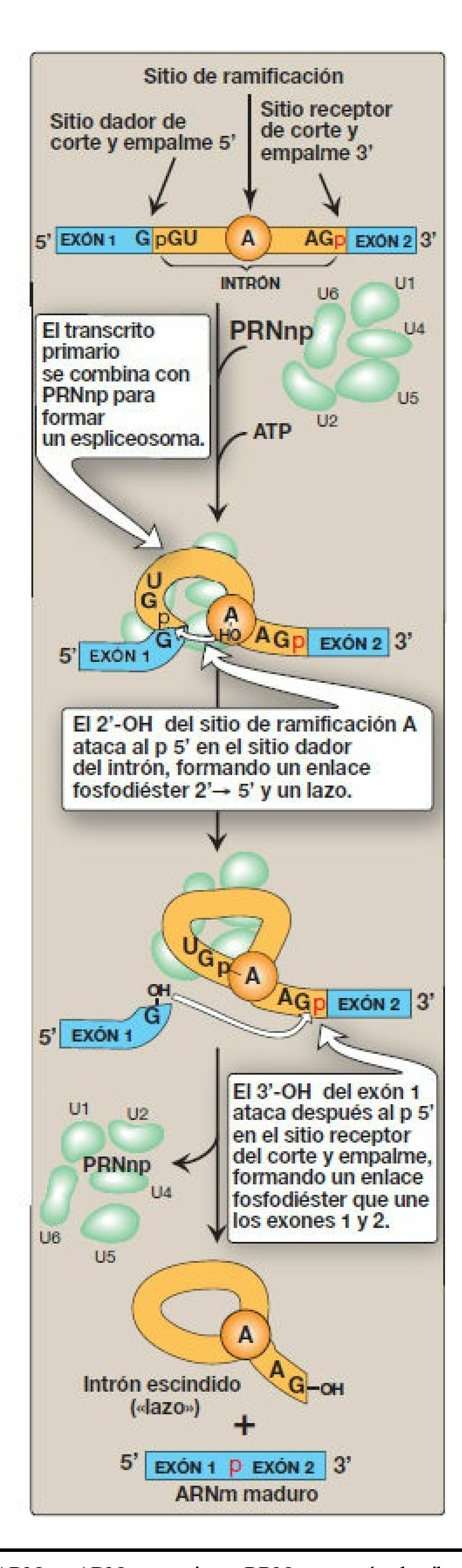


Figura 30-18 Corte y empalme. ARNm, ARN mensajero; PRNnp, partícula ribonucleoproteica nuclear pequeña.

[Nota: el U1 se une al sitio dador 5', el U2 se une a la rama A y la adición de U4-U6 completa el complejo.]

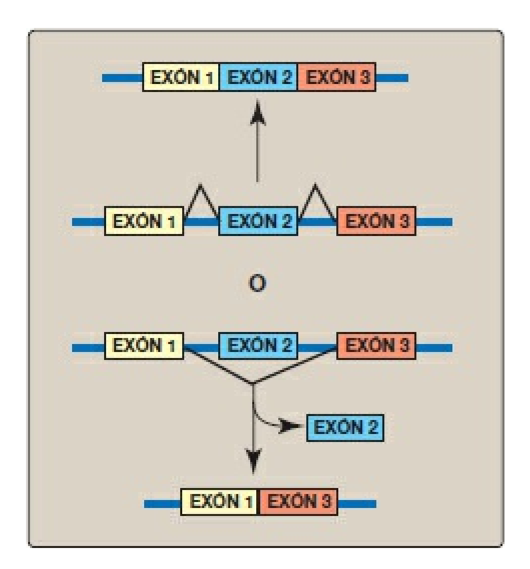


Figura 30-19 Patrones de corte y empalme alternativo en el ARN mensajero eucariota.

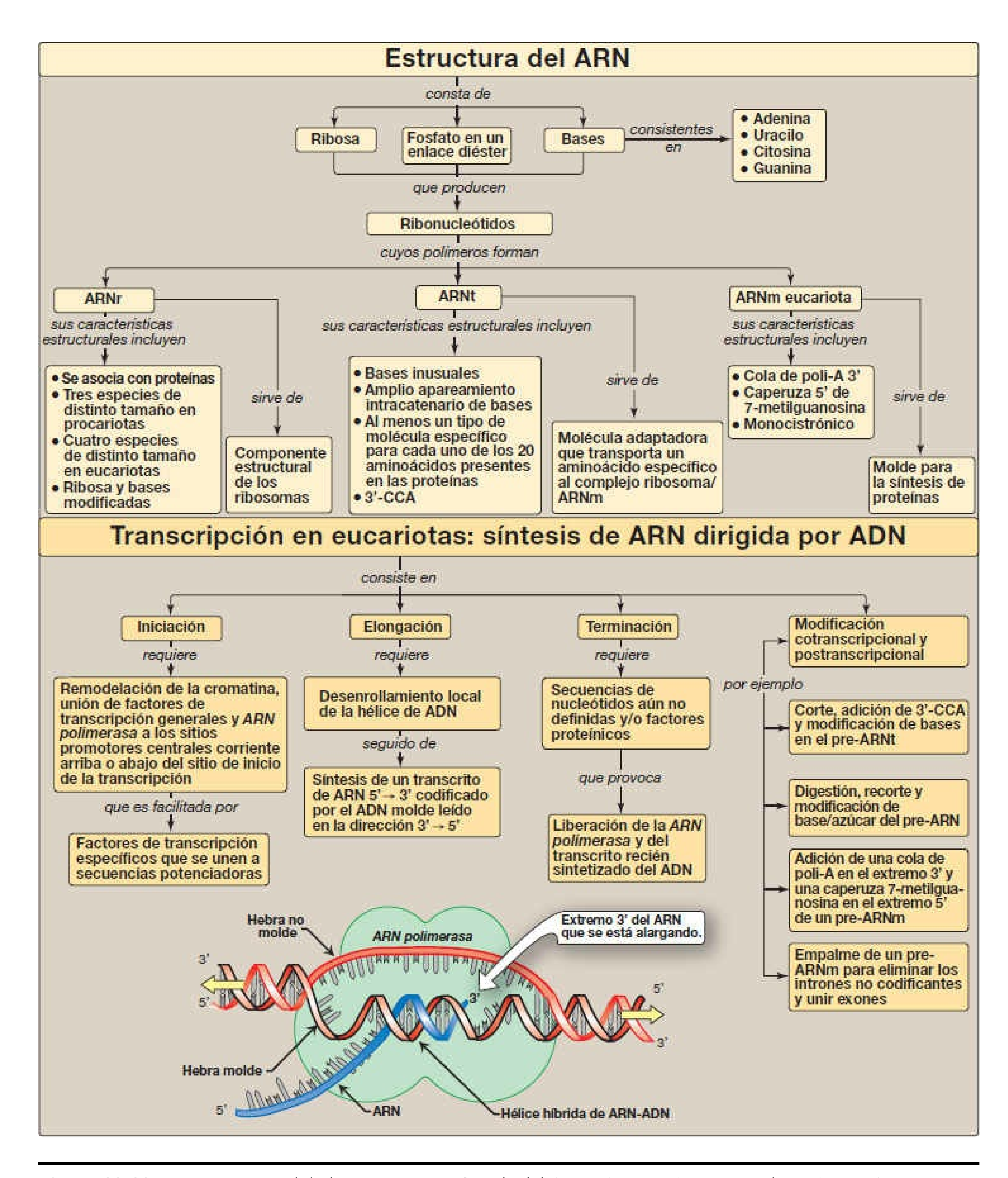


Figura 30-20 Mapa conceptual de la estructura y síntesis del ARN. ARNm, ARN mensajero; ARNr, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

30.1 A un varón de 8 meses de edad con anemia grave se le diagnostica talasemia β. El análisis genético demuestra que uno de sus genes de la globina β presenta una mutación que crea un nuevo sitio receptor de corte y empalme 19 nucleótidos corriente arriba del sitio receptor de corte y empalme normal del primer intrón. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor la nueva molécula de ARN mensajero que se puede producir a partir de este gen mutante?

A. El exón 1 será demasiado corto.

B. El exón 1 será demasiado largo.

C. El exón 2 será demasiado corto.

D. El exón 2 será demasiado largo.

E. Faltará el exón 2.

Respuesta correcta = D. Puesto que la mutación crea un sitio receptor de corte y empalme adicional en dirección 5’ (el extremo 3’) del intrón 1, los 19 nucleótidos que normalmente se encuentran en el extremo 3’ del lazo del intrón 1 escindido pueden permanecer detrás formando parte del exón 2. Por lo tanto, el exón 2 puede presentar estos 19 nucleótidos adicionales en su extremo 5’. La presencia de estos nucleótidos adicionales en la región codificante de la molécula de ARN mensajero (ARNm) mutante impedirá que el ribosoma traduzca el mensaje a una molécula proteica de globina β normal. ARNm en los que se use el sitio de corte y empalme normal para eliminar el primer intrón serán normales y su traducción producirá una proteína de globina β normal.

30.2 A un niño de 4 años de edad que se cansa fácilmente y presenta dificultades para andar se le diagnostica distrofia muscular de Duchenne, un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. El análisis genético muestra que el gen del paciente para la proteína muscular distrofina contiene una mutación en su región promotora. De las opciones indicadas, ¿cuál será el efecto más probable de esta mutación?

A. La iniciación de la transcripción de la distrofina será defectuosa.

B. La terminación de la transcripción de la distrofina será defectuosa.

C. La adición de la caperuza al ARN mensajero de la distrofina será defectuosa.

D. El corte y empalme del ARN mensajero de la distrofina será defectuoso.

E. La adición de la cola al ARN mensajero de la distrofina será defectuosa.

Respuesta correcta = A. Las mutaciones en el promotor impiden la formación del complejo de transcripción de la ARN polimerasa II, de lo que resulta un decremento en la iniciación de la síntesis de ARN mensajero (ARNm). Una deficiencia en el ARNm de la distrofina provocará una deficiencia en la producción de la proteína distrofina. Los defectos en la formación de la caperuza, el corte y empalme y la formación de la cola no se deben a mutaciones en el promotor. Sin

embargo, pueden producir ARNm con menor estabilidad (defectos en la formación de caperuza y cola), o ARNm en el que se han eliminado demasiados o muy pocos intrones (defectos de corte y empalme).

30.3 Una mutación en esta secuencia de ARN mensajero (ARNm) eucariota afectará al proceso por medio del cual se añade la cola de poli-A al extremo 3' del ARNm.

A. AAUAAA.
B. CAAT.
C. CCA.
D. GU…A…AG.
E. TATAAA.

Respuesta correcta = A. Una endonucleasa corta el ARN mensajero justo en dirección 5' a partir de esta señal de poliadenilación, creando un nuevo extremo 3' al que la poli-A polimerasa añade la cola de poli-A usando ATP como sustrato en un proceso independiente del molde. CAAT y TATAAA son secuencias que se encuentran en los promotores para la ARN polimerasa II. CCA se añade al extremo 3' del ARN de transferencia por la acción de la nucleotidiltransferasa. GU…A…AG designan un intrón.

30.4. Este factor proteínico identifica al promotor de los genes que codifican proteínas en eucariotas.

A. Caja Pribnow.
B. Rho.
C. Sigma.
D. TFIID.
E. U1.

Respuesta correcta = D. El factor de transcripción general, TFIID, reconoce elementos promotores nucleares a los que se une, tales como la caja tipo TATA, en genes que codifican proteínas eucariotas. Estos genes son transcritos por la ARN polimerasa II. La caja Pribnow es un elemento de acción *cis* en promotores procariotas. Rho particpa en la finalización de la transcripción procariota. Sigma es la subunidad de la ARN polimerasa procariota que identifica al promotor procariota al cual se une. U1 es una ribonucleoproteína que participa en el empalme del ARN premensajero eucariota.

30.5 ¿Cuál es la secuencia (escrita convencionalmente) del producto ARN de la secuencia modelo del ADN GATCTAC?

Respuesta correcta = 5’-GUAGAUC-3’. El producto ARN tiene una secuencia complementaria a la hebra modelo, donde el U sustituye a la T.

Síntesis de proteínas

31

I. VISIÓN GENERAL

La información genética, almacenada en los cromosomas y transmitida a las células hijas a través de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN), se expresa a través de la transcripción al ácido ribonucleico (ARN) y, en el caso del ARN mensajero (ARNm), en la posterior traducción a proteínas (cadenas polipeptídicas) tal como se muestra en la figura 31-1. El proceso de síntesis de proteínas se denomina traducción porque el «lenguaje» de la secuencia de nucleótidos en el ARNm se traduce al lenguaje de una secuencia de aminoácidos. La traducción requiere un código genético para que la información contenida en la secuencia del ácido nucleico pueda producir una secuencia específica de aminoácidos. Cualquier alteración en la secuencia de ácidos nucleicos puede provocar la inserción de un aminoácido incorrecto en la cadena polipeptídica, que puede causar una enfermedad o incluso la muerte del organismo. Las proteínas recién producidas (nacientes) pasan por varios procesos para adquirir su forma funcional. Deben plegarse correctamente, ya que lo contrario puede ocasionar agregación o degradación de la proteína. Muchas proteínas se modifican covalentemente tras su síntesis para ser activadas, para alterar sus actividades o para ser dirigidas a sus destinos intracelulares o extracelulares finales.

II. EL CÓDIGO GENÉTICO

El código genético es un diccionario que identifica la correspondencia entre una secuencia de bases de nucleótidos y una secuencia de aminoácidos. Cada «palabra» individual en el código está compuesta por tres bases de nucleótidos. Estas «palabras genéticas» se denominan codones.

A. Codones

Los codones se presentan en el lenguaje del ARN mensajero (ARNm), que consta de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). Sus secuencias de nucleótidos se escriben siempre desde el extremo 5’ hacia el extremo 3’. Las cuatro bases de nucleótidos se usan para producir los codones de tres bases. Por consiguiente, existen 64 combinaciones distintas de bases tomadas de tres en tres, como se muestra en la tabla en la figura 31-2.

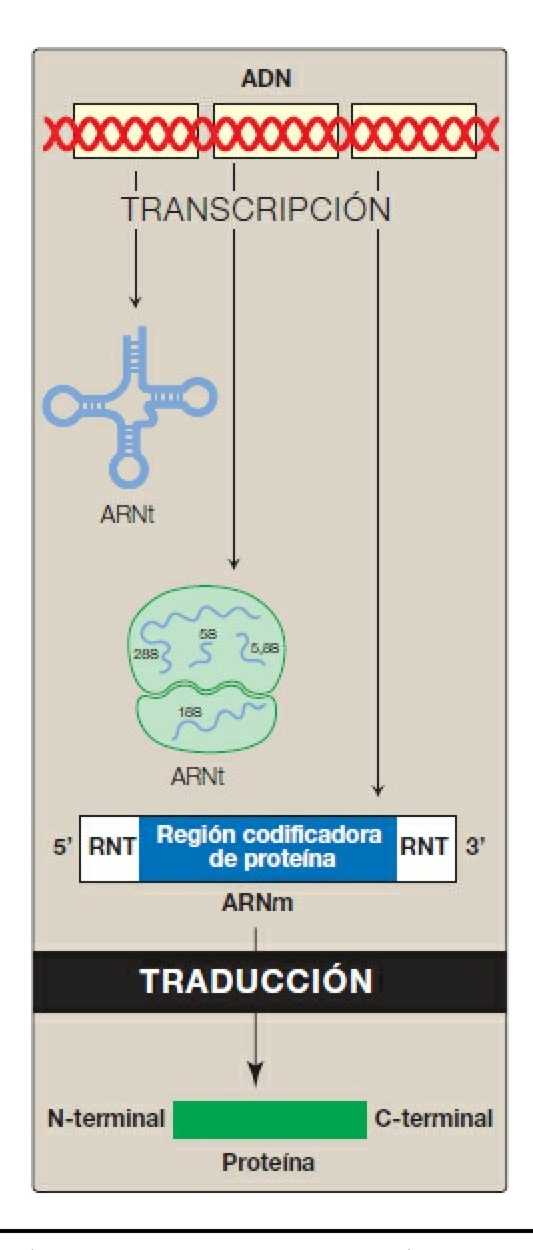


Figura 31-1 Síntesis o traducción de proteínas. ARNm, ARN mensajero; ARNr, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia; RNT, región no traducida.

1. **Cómo traducir un codón:** esta tabla (o «diccionario») puede usarse para traducir cualquier codón y, de esta manera, determinar qué aminoácidos están codificados por una secuencia de ARNm. Por ejemplo, el codón 5'-AUG-3' codifica la metionina (Met; v. fig. 31-2). [Nota: AUG es el codón de inicio para la traducción.] Sesenta y uno de los 64 codones codifican los 20 aminoácidos comunes.

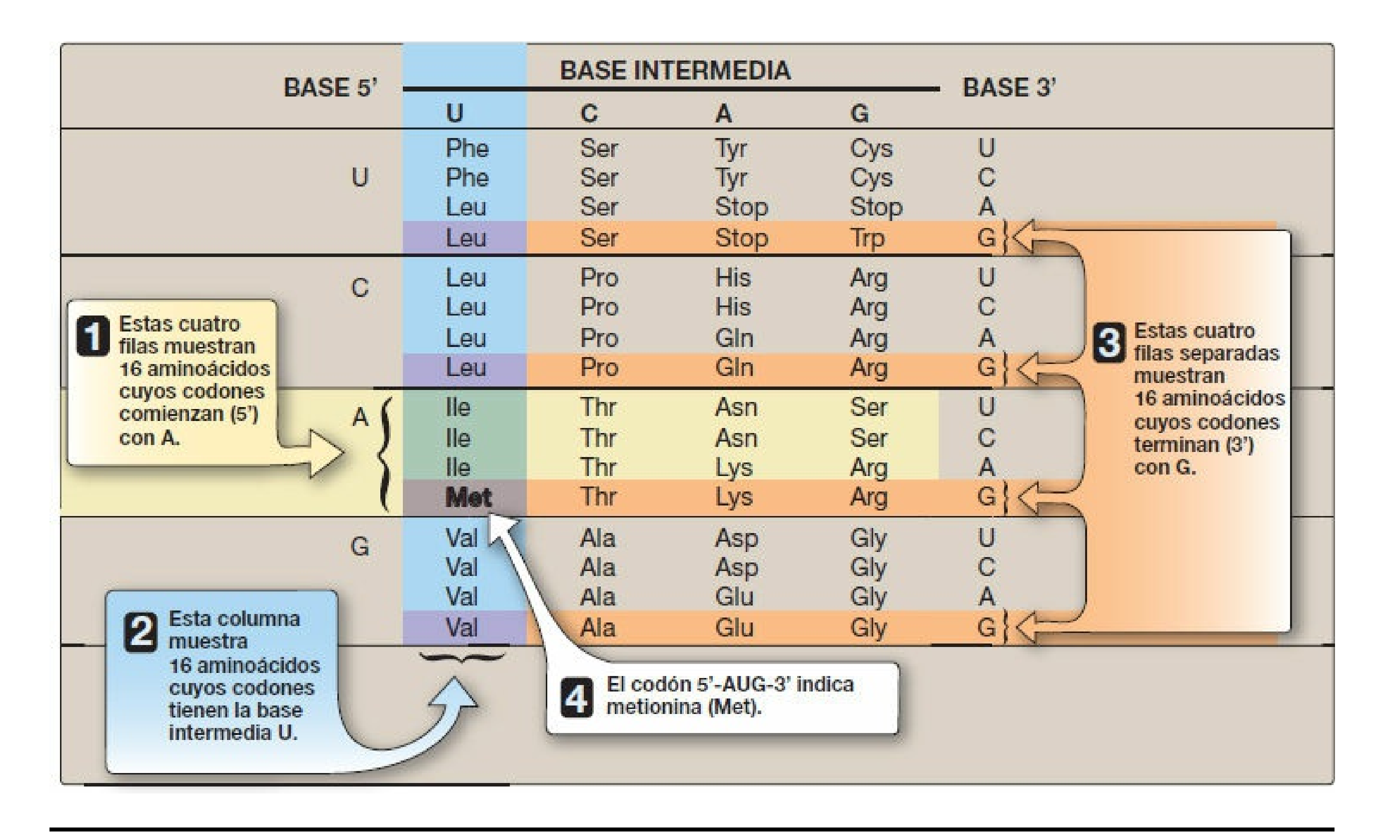


Figura 31-2 Uso de la tabla del código genético para traducir el codón AUG. A, adenina; C, citosina; G, guanina; U, uracilo. Las abreviaturas de muchos de los aminoácidos habituales se muestran como ejemplos.

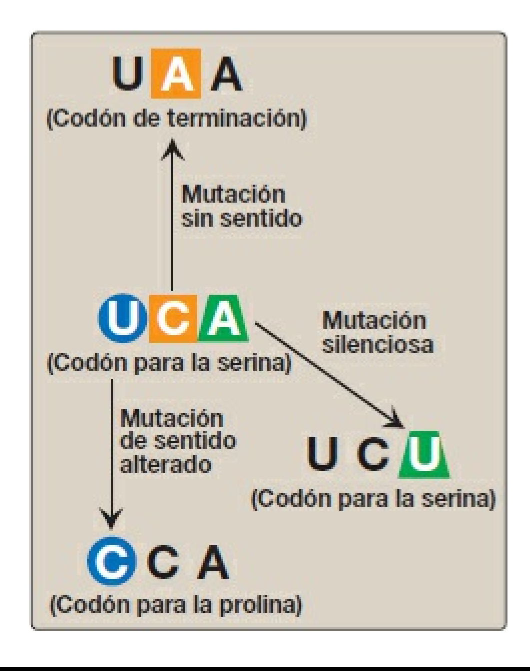


Figura 31-3 Posibles efectos del cambio de una sola base nucleotídica en la región codificadora de una cadena del ARN mensajero. A, adenina; C, citosina; U, uracilo.

2. **Codones de terminación («parada» o «sin sentido»):** tres de los codones, UAA, UAG y UGA no codifican aminoácidos, sino que son codones de terminación. Cuando uno de estos codones aparece en una secuencia del ARNm, la síntesis de la

proteína codificada por ese ARNm se detiene.

B. Características del código genético

El uso del código genético es extraordinariamente uniforme en todos los organismos vivos. Se supone que una vez que el código genético convencional evolucionó en los organismos primitivos, cualquier mutación que hubiera alterado su significado habría causado la alteración de la mayor parte, si no todas, las secuencias proteicas, con el resultado de muerte. Las características del código genético son las siguientes:

1. **Especificidad:** el código genético es específico (inequívoco), porque un codón particular siempre codifica el mismo aminoácido.
2. **Universalidad:** el código genético es prácticamente universal, en la medida en que su especificidad se ha conservado desde las primeras etapas de la evolución, con sólo ligeras diferencias en cómo se traduce dicho código. [Nota: hay una excepción en las mitocondrias, en las que unos pocos codones tienen significados diferentes de los que se muestran en la fig. 31-2; p. ej., UGA codifica el aminoácido triptófano (Trp).]
3. **Degeneración:** el código genético es degenerado (o redundante). Aunque cada codón corresponde a un único aminoácido, puede haber más de un triplete que codifique un determinado aminoácido. Por ejemplo, la arginina (Arg) está codificada por 6 codones diferentes (v. fig. 31-2). Sólo Met y Trp tienen un solo triplete que los codifica.
4. **Ausencia de superposición y ausencia de puntuación:** el código genético carece de superposiciones y de puntuaciones, lo que significa que se lee a partir de un punto de inicio fijo como una secuencia continua de bases, tomadas de tres en tres sin ninguna «puntuación» entre los codones. Por ejemplo, AGCUGGAUACAU se lee como AGC/UGG/AUA/CAU.

C. Consecuencias de la alteración de la secuencia de nucleótidos

El cambio de una sola base nucleotídica en la cadena del ARNm (una «mutación puntual») puede inducir cualquiera de tres resultados (fig. 31-3):

1. **Mutación silenciosa:** el codón que contiene la base cambiada puede codificar el mismo aminoácido. Por ejemplo, si al codón UCA de la serina (Ser) se le asigna una tercera base diferente, U, y se convierte en UCU, aún sigue codificando la Ser. Esto se denomina mutación silenciosa.
2. **Mutación de cambio de aminoácido:** el codón que contiene la base cambiada puede codificar un aminoácido diferente. Por ejemplo, si al codón UCA de la Ser se le asigna una primera base diferente, C, y se convierte en CCA, codificará un aminoácido diferente (en este caso la prolina [Pro]). La sustitución de un aminoácido incorrecto se denomina mutación «de sentido alterado».

3. **Mutación sin sentido o finalizadora:** el codón que contiene la base cambiada puede convertirse en un codón de terminación. Por ejemplo, si al codón UCA de la Ser se le cambia la segunda base por otra diferente, A, y se convierte en UAA, el nuevo codón causa la terminación de la traducción en ese punto y la producción de una proteína acortada (truncada). La creación de un codón de terminación (stop) en un lugar inadecuado se denomina mutación «sin sentido o finalizadora».

4. **Otras mutaciones:** éstas pueden alterar la cantidad o la estructura de la proteína producida por traducción.

   a. **Expansión por repetición de trinucleótidos:** a veces se amplifica el número de una secuencia de tres bases que se repite en tándem, de manera que se presentarán muchas copias del triplete. Si esto se produce dentro de la región codificadora de un gen, la proteína contendrá muchas copias extra de un aminoácido. Por ejemplo, la amplificación del codón CAG induce la inserción de muchos residuos extra de glutamina en la proteína huntingtina y causa un trastorno neurodegenerativo, la enfermedad de Huntington (fig. 31-4). Las glutaminas añadidas provocan cambios en la estructura secundaria que causan la acumulación de agregados de proteínas. Si la expansión por repetición de trinucleótidos tiene lugar en regiones no traducidas (RNT) de un gen, el resultado puede ser una disminución en la cantidad de proteína producida como puede verse, por ejemplo, en el síndrome del cromosoma X frágil y en la distrofia miotónica. Se conocen más de 20 enfermedades por expansión de tripletes. [Nota: en el síndrome del cromosoma X frágil, la causa más común de discapacidad intelectual, la expansión da por resultado el silenciamiento génico por hipermetilación del ADN (v. pág. 460).]



Figura 31-4 Función de las repeticiones de tripletes en tándem en el ARN mensajero (ARNm) que causan la enfermedad de Huntington y otras enfermedades por expansión de tripletes. [Nota: en los sujetos no afectados, el número de repeticiones en la proteína huntingtina es inferior a 27; en el retraso mental del síndrome del cromosoma X frágil la proteína es 5-44, y en la distrofia miotónica la *proteína cinasa* es 5–34.] A, adenina; C, citosina; G, guanina; Q, abreviatura de una sola letra para la glutamina; RNT, región no traducida; U, uracilo.

b. Mutaciones del sitio de corte y empalme: las mutaciones en los sitios de corte y empalme (v. pág. 427) pueden alterar la forma de eliminación de los intrones de las moléculas de ARNm precursoras, produciendo proteínas aberrantes. [Nota: en la distrofia miotónica (una enfermedad muscular), el silenciamiento génico es el resultado de la alteración del corte y empalme debido a la expansión de tripletes.]

c. **Mutaciones del marco de lectura:** si se quitan o se añaden 1 o 2 nucleótidos a la región codificadora de un ARNm se produce una mutación del marco de lectura y se altera este marco. Esto puede dar como resultado un producto con una secuencia de aminoácidos radicalmente diferente o un producto truncado debido a la creación de un codón de terminación (fig. 31-5). Si se añaden 3 nucleótidos, se suma 1 aminoácido nuevo al péptido o, si se quitan 3 nucleótidos, se pierde 1 aminoácido. La pérdida de 3 nucleótidos mantiene el marco de lectura, pero puede dar lugar a una patología grave. Por ejemplo, la fibrosis quística (FQ), una enfermedad hereditaria, progresiva, crónica, que afecta principalmente a los sistemas pulmonar y digestivo, está causada más comúnmente por la deleción de 3 nucleótidos de la región codificadora de un gen, lo que tiene como consecuencia la pérdida de fenilalanina en la posición 508 (ΔF508) de la proteína codificada por ese gen. Esta mutación ΔF508 evita el plegamiento normal de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *CF transmembrane conductance regulator)* induciendo su destrucción por el proteasoma (v. pág. 247). La CFTR normalmente funciona como un canal de cloruro en las células epiteliales y su pérdida da como resultado la producción de secreciones espesas y pegajosas en los pulmones y en el páncreas, que provocan daños pulmonares y carencias digestivas (v. pág. 248). La incidencia de FQ es mayor (1 cada 3 300) en los sujetos originarios del Norte de Europa. En más del 70 % de aquellos con FQ, la mutación ΔF508 es la causa de la enfermedad.

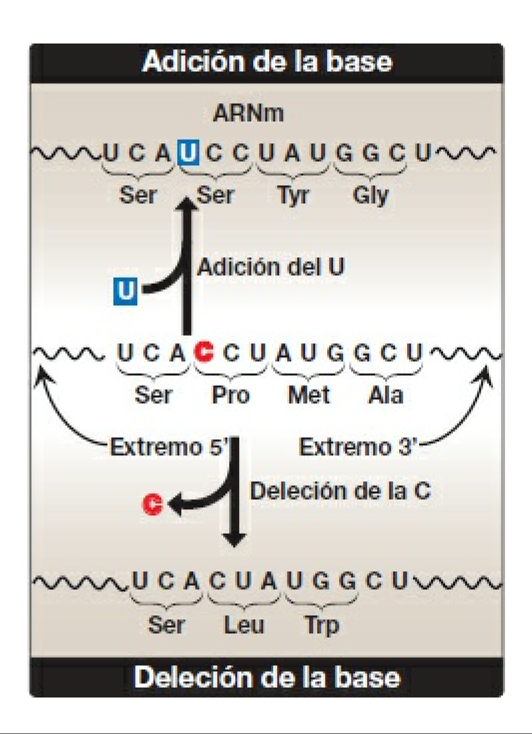


Figura 31-5 Las mutaciones del marco de lectura producidas como consecuencia de la adición o la deleción de una base pueden causar una alteración en el marco de lectura del ARN mensajero (ARNm). A, adenina; C, citosina; G, guanina; U, uracilo.

III. COMPONENTES NECESARIOS PARA LA TRADUCCIÓN

Se necesita una gran cantidad de componentes para la síntesis de una proteína: todos los aminoácidos que se encuentran en el producto terminado, el ARNm que se va a traducir, los ARN de transferencia (ARNt) para cada aminoácido, los ribosomas funcionales, fuentes de energía y enzimas, así como también los factores proteínicos no catalíticos necesarios para los pasos de iniciación, elongación y terminación de la síntesis de la cadena polipeptídica.

A. Aminoácidos

Todos los aminoácidos que aparecen finalmente en la proteína terminada deben estar presentes en el momento de la síntesis de la proteína. Si falta un aminoácido, la traducción se detiene en el codón que especifica dicho aminoácido. [Nota: esto demuestra la importancia de tener en la dieta todos los aminoácidos esenciales (v. pág. 262) en cantidades suficientes como para asegurar la síntesis continua de proteínas.]

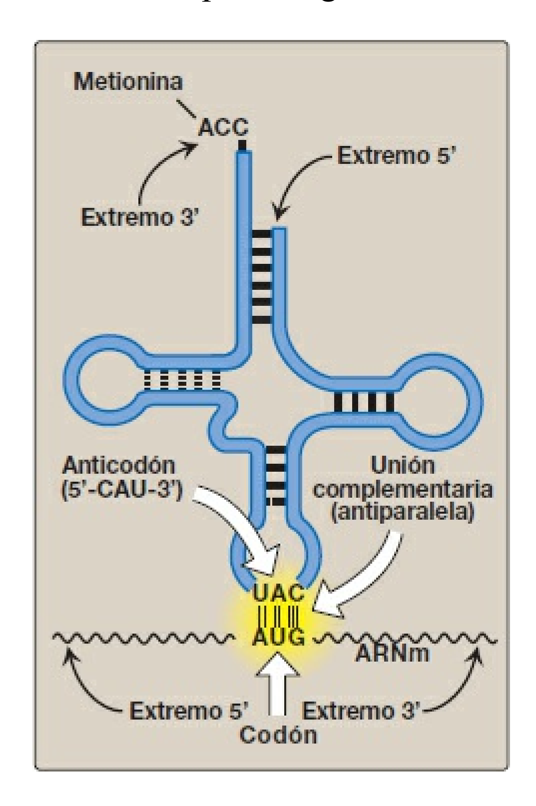


Figura 31-6 Unión complementaria y antiparalela del anticodón para el metionil-ARNt (CAU) al codón del ARN mensajero (ARNm) para la metionina (AUG), el codón de inicio para la traducción.

B. ARN de transferencia

Se necesita al menos un tipo específico de ARNt por cada aminoácido. En los seres humanos, hay al menos 50 tipos de ARNt, mientras que las bacterias contienen al menos 30. Como el ARNt sólo lleva 20 aminoácidos diferentes, algunos aminoácidos tienen más de 1 molécula específica de ARNt. Esto es particularmente cierto en

aquellos aminoácidos que están codificados por varios codones.

1. **Sitio de unión de los aminoácidos:** cada molécula de ARNt tiene un sitio de unión para un aminoácido específico (análogos) en su extremo 3’ (fig. 31-6). El grupo carboxilo del aminoácido establece un enlace éster con el hidroxilo 3’ de la porción ribosa del nucleótido de adenina (A) en la secuencia –CCA en el extremo 3’ del ARNt. [Nota: cuando un ARNt tiene un aminoácido unido covalentemente, se dice que está cargado, y en caso contrario se describe como descargado. Se dice que el aminoácido que está unido a la molécula de ARNt está activado.]

2. **Anticodón:** cada molécula de ARNt contiene también una secuencia de nucleótidos de 3 bases (el anticodón) que se aparea con un codón específico en el ARNm (v. fig. 31-6). Este codón especifica la inserción en la cadena peptídica en crecimiento del aminoácido transportado por el ARNt.

C. Aminoacil-ARNt sintetasas

Esta familia de enzimas es necesaria para unir los aminoácidos a su correspondiente ARNt. Cada miembro de esta familia reconoce un aminoácido específico así como todos los ARNt que corresponden a ese aminoácido (ARNt isoaceptores, hasta cinco por cada aminoácido). Las *aminoacil-ARNt sintetasas* catalizan una reacción de dos etapas que tiene como resultado la unión covalente del grupo carboxilo de un aminoácido al extremo 3’ de su ARNt correspondiente. La reacción total precisa trifosfato de adenosina (ATP), que se escinde en monofosfato de adenosina (AMP) y pirofosfato inorgánico (PP_i) tal como se muestra en la figura 31-7. La extrema especificidad de la *sintetasa* para reconocer el aminoácido y su ARNt análogo contribuye a la gran fidelidad de la traducción del mensaje genético. Además de su actividad sintética, las *aminoacil-ARNt sintetasas* tienen una actividad «correctora» o «editora» que les permite eliminar un aminoácido incorrecto de la enzima o la molécula de ARNt.

D. ARN mensajero

Para la síntesis de la cadena polipeptídica deseada debe estar presente el ARNm específico necesario como plantilla. [Nota: en eucariotas, el ARNm es circular para utilizarlo en la transcripción.]

E. Ribosomas funcionalmente competentes

Los ribosomas son grandes complejos de proteínas y ARN ribosómico (ARNr; fig. 31-8) en los que predomina el ARNr. Están constituidos por dos subunidades (una grande y una pequeña) cuyos tamaños relativos generalmente se indican por sus coeficientes de sedimentación o valores S (Svedberg). [Nota: como los valores S vienen determinados a la vez por la forma y por la masa molecular, sus valores numéricos no son estrictamente aditivos. Por ejemplo, las subunidades ribosómicas procariotas de 50S y 30S forman juntas un ribosoma de 70S. Las subunidades eucariotas de 60S y 40S forman un ribosoma de 80S.] Los ribosomas procariotas y

eucariotas son similares en estructura y realizan la misma función, es decir, son los complejos macromoleculares en que tiene lugar la síntesis de las proteínas.

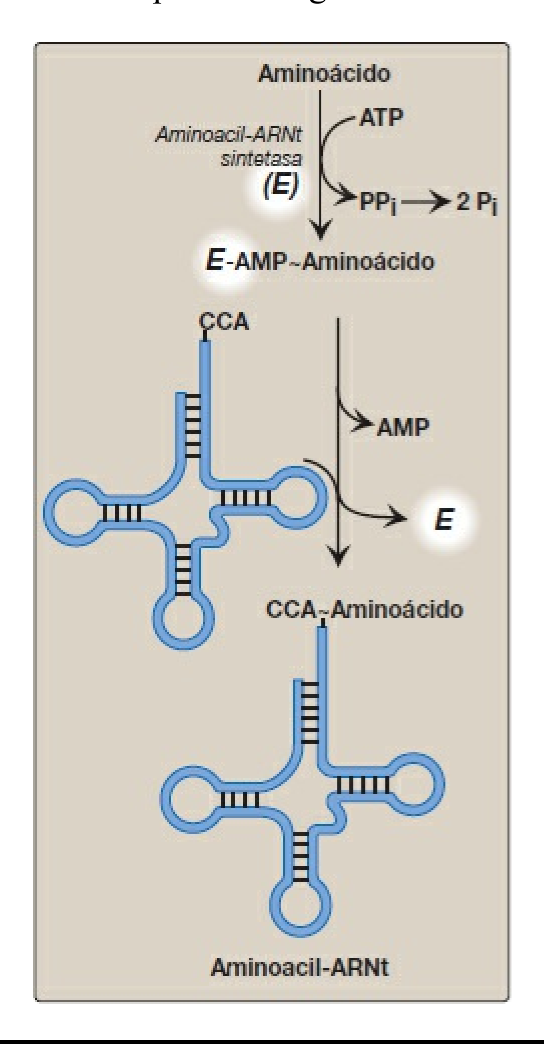


Figura 31-7 Unión de un aminoácido específico a su ARNt correspondiente por la acción de la *aminoacil-ARNt sintetasa.* A, adenina; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; C, citosina; PP_i, pirofosfato.

> La subunidad ribosómica pequeña une el ARNm y es responsable de la exactitud de la traducción al asegurar el correcto apareamiento de bases entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt. La subunidad grande del ribosoma cataliza la formación de los enlaces peptídicos que unen los residuos de aminoácidos en una proteína.

1. **ARN ribosómico:** como se expuso en la página 418, los ribosomas procariotas contienen 3 especies de ARNr de distinto tamaño, mientras que los ribosomas eucariotas contienen 4 (v. fig. 31-8). Los ARNr se generan a partir de un solo pre-ARNr por la acción de *ribonucleasas,* y se modifican algunas bases y ribosas.
2. **Proteínas ribosómicas:** las proteínas ribosómicas están presentes en cantidades

mayores en los ribosomas eucariotas que en los procariotas. Estas proteínas desempeñan un papel en la estructura y la función del ribosoma y sus interacciones con otros componentes del sistema de traducción.

3. **Sitios A, P y E en el ribosoma:** el ribosoma tiene tres sitios de unión a las moléculas de ARNt: los sitios A, P y E, cada uno de los cuales se extiende en ambas subunidades. Juntos, cubren tres codones vecinos. Durante la traducción, al sitio A se une un aminoacil-ARNt entrante, que viene codificado por el codón que ocupa el sitio en ese momento. Este codón codifica cuál es el siguiente aminoácido que debe añadirse a la cadena peptídica en crecimiento. El codón del sitio P está ocupado por el peptidil-ARNt. Este ARNt transporta la cadena de aminoácidos que ya se ha sintetizado. El sitio E está ocupado por el ARNt vacío, que está a punto de salir del ribosoma. (V. una ilustración del papel de los sitios A, P y E durante la traducción en la fig. 31-13.)

4. **Ubicación celular de los ribosomas:** en las células eucariotas, los ribosomas están libres en el citosol o en estrecha asociación con el retículo endoplásmico (que se conoce, por tanto, como retículo endoplásmico rugoso o RER). Los ribosomas asociados al RER son responsables de la síntesis de las proteínas que serán exportadas de la célula, así como de las destinadas a incorporarse al plasma, el retículo endoplásmico o las membranas de Golgi, o las que se incorporarán a los lisosomas (v. pág. 169 para una visión de conjunto de este último proceso). Los ribosomas citosólicos sintetizan proteínas necesarias en el mismo citosol o proteínas que se destinan al núcleo, las mitocondrias y los peroxisomas. [Nota: las mitocondrias contienen su propio juego de ribosomas y su propio ADN circular, único. Sin embargo, la mayoría de las proteínas mitocondriales son codificadas por ADN nuclear, sintetizadas en el citosol y enviadas postraduccionalmente a las mitocondrias.]

F. Factores proteicos

Se necesitan factores de iniciación, elongación y terminación (o liberación) para la síntesis peptídica. Algunos de estos factores proteicos realizan una función catalítica, mientras que otros parecen estabilizar la maquinaria sintética. [Nota: varios de los factores son proteínas G monómeras, y por tanto son activos cuando están unidos a trifosfato de guanosina (GTP) e inactivos cuando están unidos a difosfato de guanosina (GDP) (v. pág. 95 para más información sobre las proteínas G heterotriméricas).]

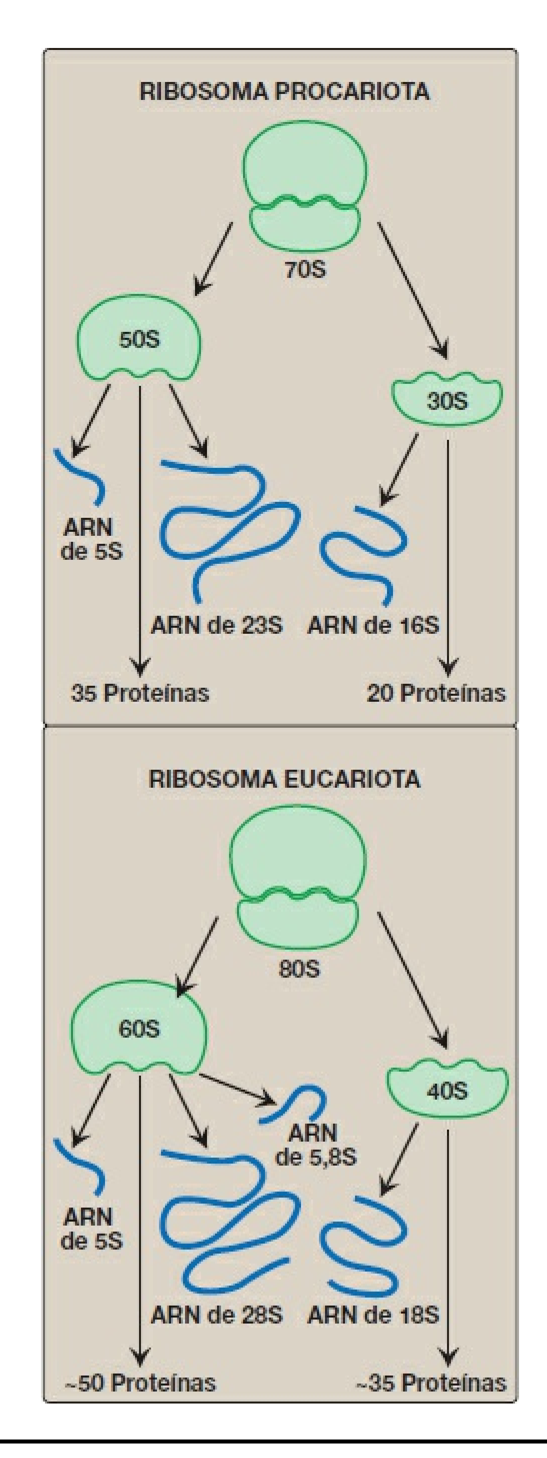


Figura 31-8 Composición ribosómica. [Nota: el número de proteínas en las subunidades ribosómicas eucariotas varía ligeramente entre especies.] S, unidad Svedberg.

G. El ATP y el GTP son necesarios como fuentes de energía

Para añadir un aminoácido a la cadena polipeptídica en crecimiento es necesaria la escisión de cuatro enlaces de alta energía: dos del ATP en la reacción de la *aminoacil-ARNt sintetasa* (uno en la eliminación del PP_i y uno en la hidrólisis posterior del PP_i a fosfato inorgánico por la *pirofosfatasa*) y dos del GTP (uno para la unión del aminoacil-ARNt al sitio A y uno para la etapa de translocación; v. fig. 31-13, pág.

440). [Nota: en las células eucariotas se necesitan más moléculas de ATP y GTP para la iniciación, mientras que para la terminación se necesita otra molécula de GTP tanto en eucariotas como en procariotas.]

IV. RECONOCIMIENTO DE LOS CODONES POR LOS ARN DE TRANSFERENCIA

El apareamiento correcto del codón del ARNm con el anticodón del ARNt es fundamental para una traducción exacta (v. fig. 31-6). Algunos ARNt (ARNt isoaceptores) reconocen más de un codón para un aminoácido dado.

A. Unión antiparalela entre el codón y el anticodón

La unión del anticodón del ARNt al codón del ARNm sigue las reglas de unión complementaria y antiparalela, es decir, un anticodón emparejado en la orientación «inversa» (5'→3') «lee» en dirección 3'→5' el codón del ARNm (fig. 31-9). [Nota: siempre se supone que las secuencias de nucleótidos están escritas en dirección 5' a 3', a menos que se indique lo contrario. Dos secuencias de nucleótidos se orientan de forma antiparalela.]

B. Hipótesis de bamboleo

El mecanismo que permite a los ARNt identificar más de un codón para un aminoácido específico se explica por la hipótesis del «bamboleo», que afirma que el apareamiento codón-anticodón sigue las leyes tradicionales de Watson-Crick (C se aparea con G y A con U) para las dos primeras bases del codón pero puede ser menos riguroso para la última base. La base del extremo 5' del anticodón (la «primera» base del anticodón) no está definida espacialmente como las otras dos bases. El movimiento de esta primera base permite el apareamiento de bases no tradicional con la base del extremo 3' del codón (la «última» base del codón). Este movimiento se denomina bamboleo y permite a un único ARNt reconocer más de un codón. En la figura 31-9 se muestran ejemplos de estos apareamientos flexibles. El resultado del bamboleo es que no es necesario que haya 61 especies de ARNt para leer los 61 codones que codifican aminoácidos.

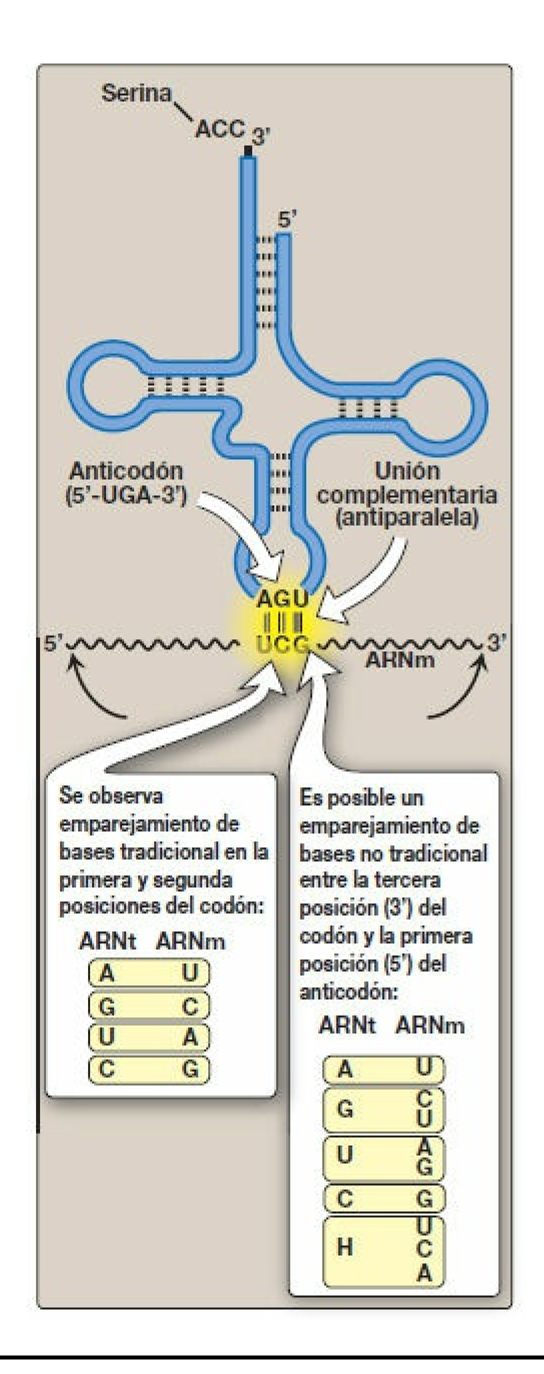


Figura 31-9 Bamboleo: apareamiento no tradicional de bases entre el nucleótido 5' (primer nucleótido) del anticodón y el nucleótido 3' (último nucleótido) del codón. La hipoxantina (H) es el producto de la desaminación de la adenina y la base en el nucleótido, inosina monofosfato (IMP). A, adenina; ARNm, ARN mensajero; ARNt, ARN de transferencia; C, citosina; G, guanina; U, uracilo.

V. ETAPAS EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

El proceso de la síntesis de proteínas traduce el alfabeto de 3 letras de las secuencias de nucleótidos presentes en el ARNm al alfabeto de 20 letras de los aminoácidos que constituyen las proteínas. El ARNm se traduce desde su extremo 5' hacia su extremo 3', produciendo una proteína que se sintetiza desde su extremo amínico (N) hacia su extremo carboxilo (C). Los ARNm procariotas suelen tener varias regiones codificadoras

(es decir, son policistrónicos; v. pág. 418). Cada región codificadora tiene su propio codón de iniciación y de terminación, y produce una especie distinta de polipéptido. En cambio, cada ARNm eucariota tiene sólo una región codificadora (es decir, es monocistrónico). El proceso de traducción se divide en tres etapas independientes: iniciación, elongación y terminación. La síntesis de proteínas en eucariotas se asemeja a la observada en procariotas en la mayoría de los aspectos. Las diferencias individuales se mencionan en el texto.

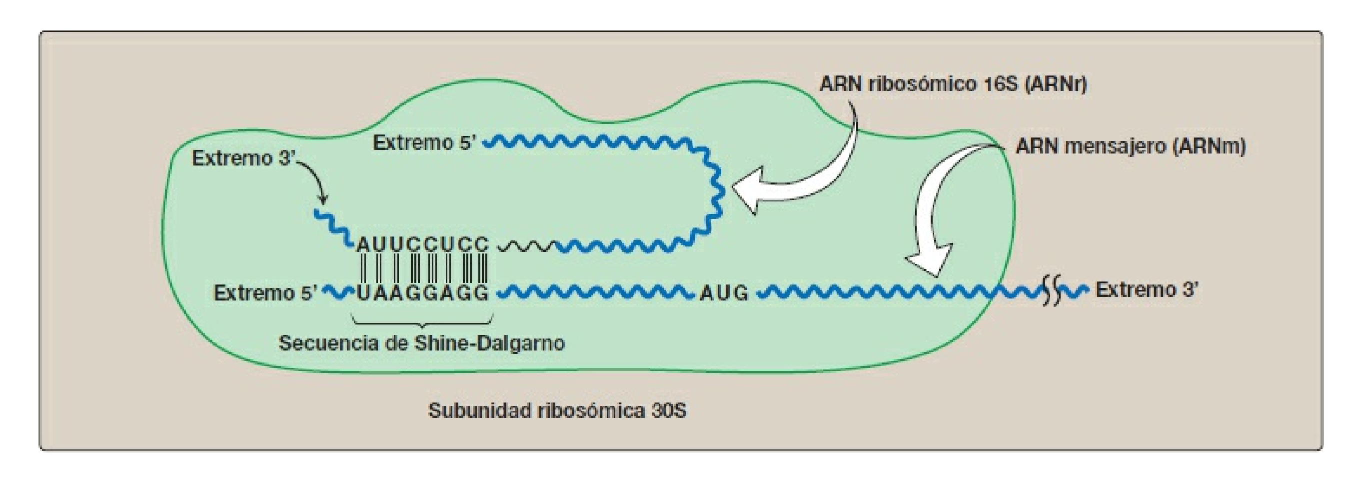


Figura 31-10 Unión complementaria entre la secuencia de Shine-Dalgarno del ARNm procariota y el ARNr 16S. S, unidad Svedberg.

> Una diferencia importante es que, en procariotas, la traducción y la transcripción están unidas temporalmente: la traducción empieza antes de que finalice la transcripción como consecuencia de la falta de membrana nuclear en los procariotas.

A. Iniciación

La iniciación de la síntesis de proteínas consiste en el montaje de los componentes del sistema de traducción antes de que se produzca la formación del enlace peptídico. Estos componentes son: las 2 subunidades ribosómicas, el ARNm que se va a traducir, el aminoacil-ARNt especificado por el primer codón del mensaje, el GTP (que proporciona la energía para el proceso) y los factores de iniciación que facilitan el montaje de este complejo de iniciación (v. fig. 31-13). [Nota: en procariotas se conocen 3 factores de iniciación (IF-1, IF-2 e IF-3), mientras que en eucariotas hay muchos (denominados eIF para indicar el origen eucariota). Los eucariotas también necesitan ATP para la iniciación.] Existen dos mecanismos de reconocimiento de la secuencia de nucleótidos (AUG) que inicia la traducción en el ribosoma, y que describimos a continuación.

1. **Secuencia de Shine-Dalgarno:** en *Escherichia coli (E. coli),* una secuencia de bases de nucleótidos rica en purinas, conocida como la secuencia de Shine-Dalgarno

(SD), está localizada de 6 a 10 bases en dirección 5’ del codón de iniciación AUG en la molécula del ARNm (es decir, cerca de su extremo 5’). El componente de 16S del ARNr de la subunidad ribosómica pequeña (30S) tiene una secuencia de nucleótidos cerca de su extremo 3’ que es complementaria de toda la secuencia de SD o de parte. Por consiguiente, el extremo 5’ del ARNm y el extremo 3’ del ARNr 16S pueden formar pares de bases complementarios y facilitar la colocación de la pequeña subunidad ribosómica en el ARNm, en estrecha proximidad con el codón de iniciación AUG (fig. 31-10).

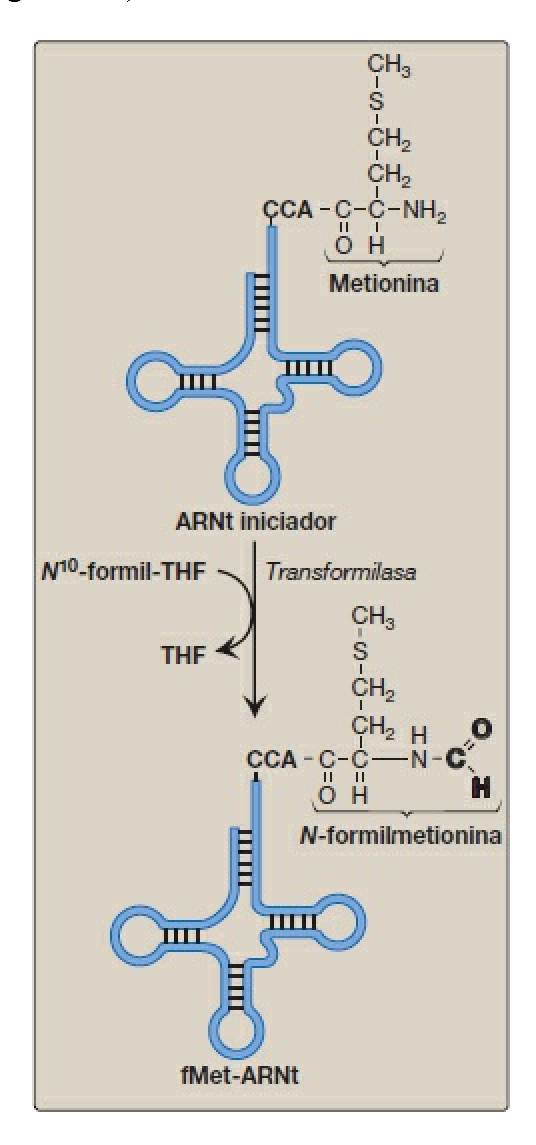


Figura 31-11 Generación del iniciador *N*-formilmetionil-ARNt (fMet-ARNt). A, adenina; C, citosina; THF, tetrahidrofolato.

2. **Caperuza 5’:** los ARNm eucariotas no tienen secuencias SD. En eucariotas, la subunidad ribosómica pequeña (40S) (con la ayuda de miembros de la familia de proteínas elF-4) se une a la estructura de caperuza del extremo 5’ del ARNm y desplaza dicho ARNm hasta que encuentra el iniciador AUG. Este proceso de

«escaneado» requiere ATP. [Nota: las interacciones entre las proteínas eIF-4 de unión a la caperuza y las proteínas de unión a la cola de poli-A que tienen lugar en el ARNm eucariota intervienen en la circularización del ARNm y probablemente impiden el uso de ARNm no totalmente procesado en la traducción del ARNm.]

3. **Codón de iniciación:** el AUG de iniciación es reconocido por un ARNt iniciador especial. El reconocimiento es facilitado por el IF-2-GTP en procariotas y por el eIF-2-GTP (junto a otros eIF) en eucariotas. El ARNt iniciador cargado entra en el sitio P de la subunidad pequeña. El ARNt iniciador es el único ARNt reconocido por el (e) IF-2 y el único que va directamente al sitio P. En bacterias y en las mitocondrias, el ARNt iniciador lleva una metionina N-formilada (fMet) (fig. 31-11). La enzima *transformilasa* añade el grupo formilo a la Met después de que ese aminoácido se una al ARNt iniciador; la enzima utiliza el N^{10}-formiltetrahidrofolato (v. pág. 267) como dador de carbono. En eucariotas, el ARNt iniciador lleva una Met que no está formilada. En procariotas y en eucariotas suele retirarse esta Met N-terminal antes de finalizar la traducción. La subunidad ribosómica grande se une entonces al complejo, y se forma un ribosoma funcional con el ARNt iniciador cargado en el sitio P. El sitio A está vacío. [Nota: (e) IF específicos actúan como factores contrarios a la asociación e impiden la adición prematura de la subunidad grande.] El GTP en (e) IF-2 se hidroliza a GDP. Un factor de intercambio de nucleótido guanina facilita la reactivación de (e) IF-2-GDP a través de la sustitución de GDP por GTP.

B. Elongación

La elongación de la cadena polipeptídica consiste en la adición de aminoácidos al extremo carboxilo de la cadena en crecimiento. Durante la elongación, el ribosoma se desplaza desde el extremo 5' hacia el extremo 3' del ARNm que se está traduciendo. La entrada del aminoacil-ARNt cuyo codón aparece a continuación en el molde de ARNm en el sitio ribosómico A (un proceso conocido como descodificación) está facilitada en *E. coli* por los factores de elongación EFTu-GTP y EF-Ts, y necesita la hidrólisis del GTP. [Nota: en las células eucariotas, los factores de elongación comparables son el EF-1α-GTP y el EF-1βγ. El EF-Ts y el EF-13βγ funcionan en el intercambio de nucleótidos de guanina.] La formación de los enlaces peptídicos está catalizada por la *peptidiltransferasa,* una actividad intrínseca del ARNr 23S que se encuentra en la subunidad ribosómica grande (50S) (fig. 31-12). [Nota: como este ARNr cataliza la reacción, se le conoce como ribozima.] Una vez que se ha formado el enlace peptídico, lo que estaba unido al ARNt en el sitio P ahora está enlazado al aminoácido en el ARNt en el sitio A. El ribosoma avanza 3 nucleótidos hacia el extremo 3' del ARNm. Este proceso se conoce como translocación y, en los procariotas, necesita la participación del EF-G-GTP (las células eucariotas utilizan el EF-2-GTP) y la hidrólisis del GTP. La translocación causa el movimiento del ARNt no cargado desde el sitio P al sitio E para la liberación y movimiento del peptidil-ARNt del sitio A al sitio P. El proceso se repite hasta que se encuentra un codón de

terminación.

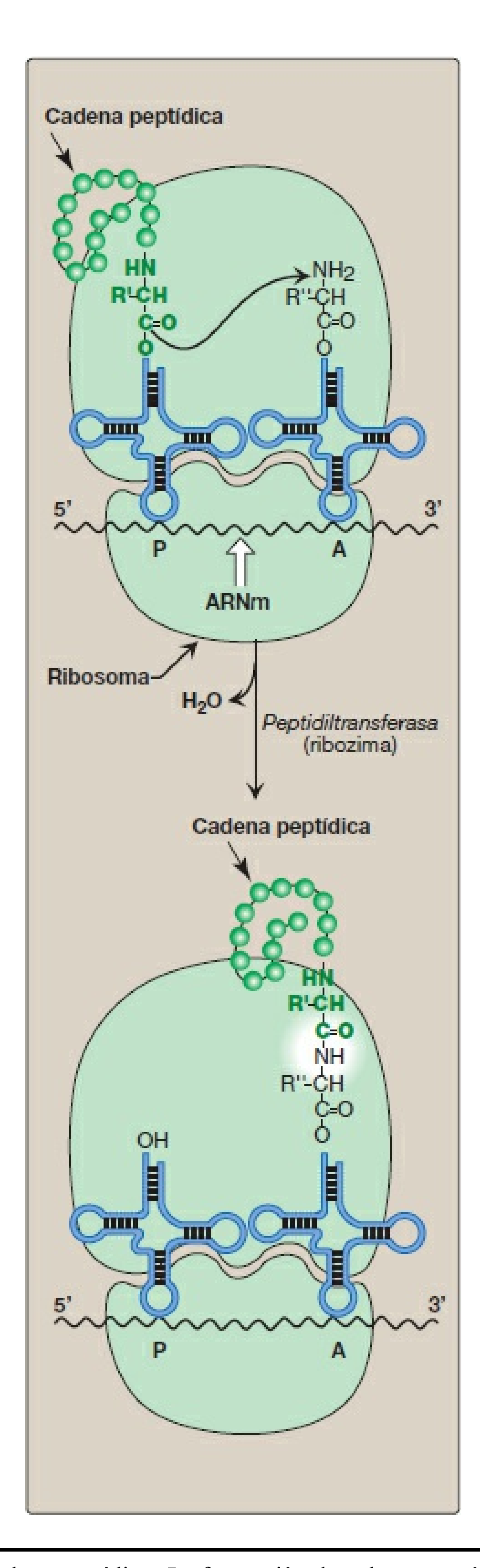
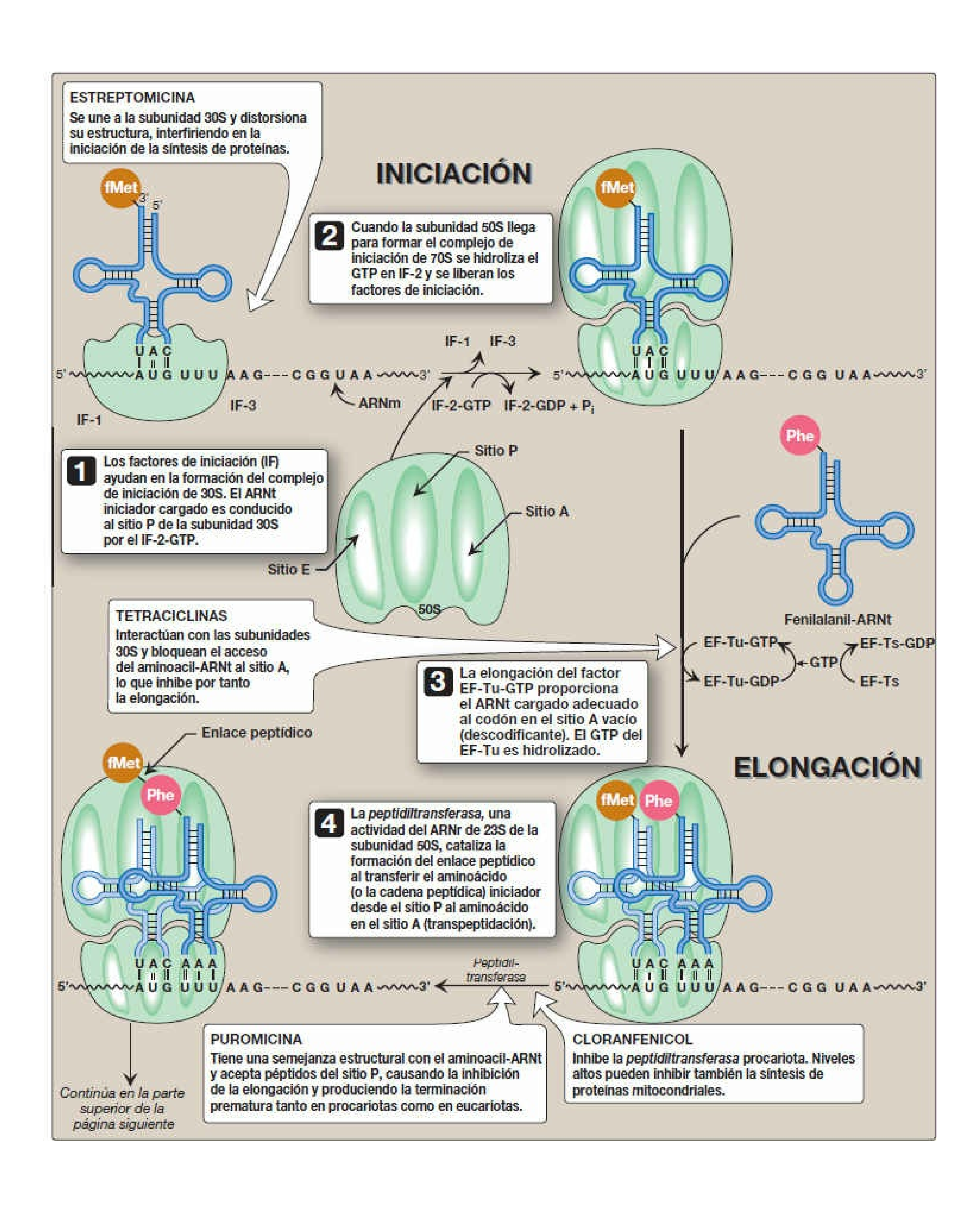


Figura 31-12 Formación de un enlace peptídico. La formación de enlaces peptídicos implica la transferencia del

péptido del sitio P del ARN de transferencia (ARNt) al aminoácido en el sitio A del ARNt (transpeptidación). ARNm, ARN mensajero.



Continúa en la parte superior de la página siguiente

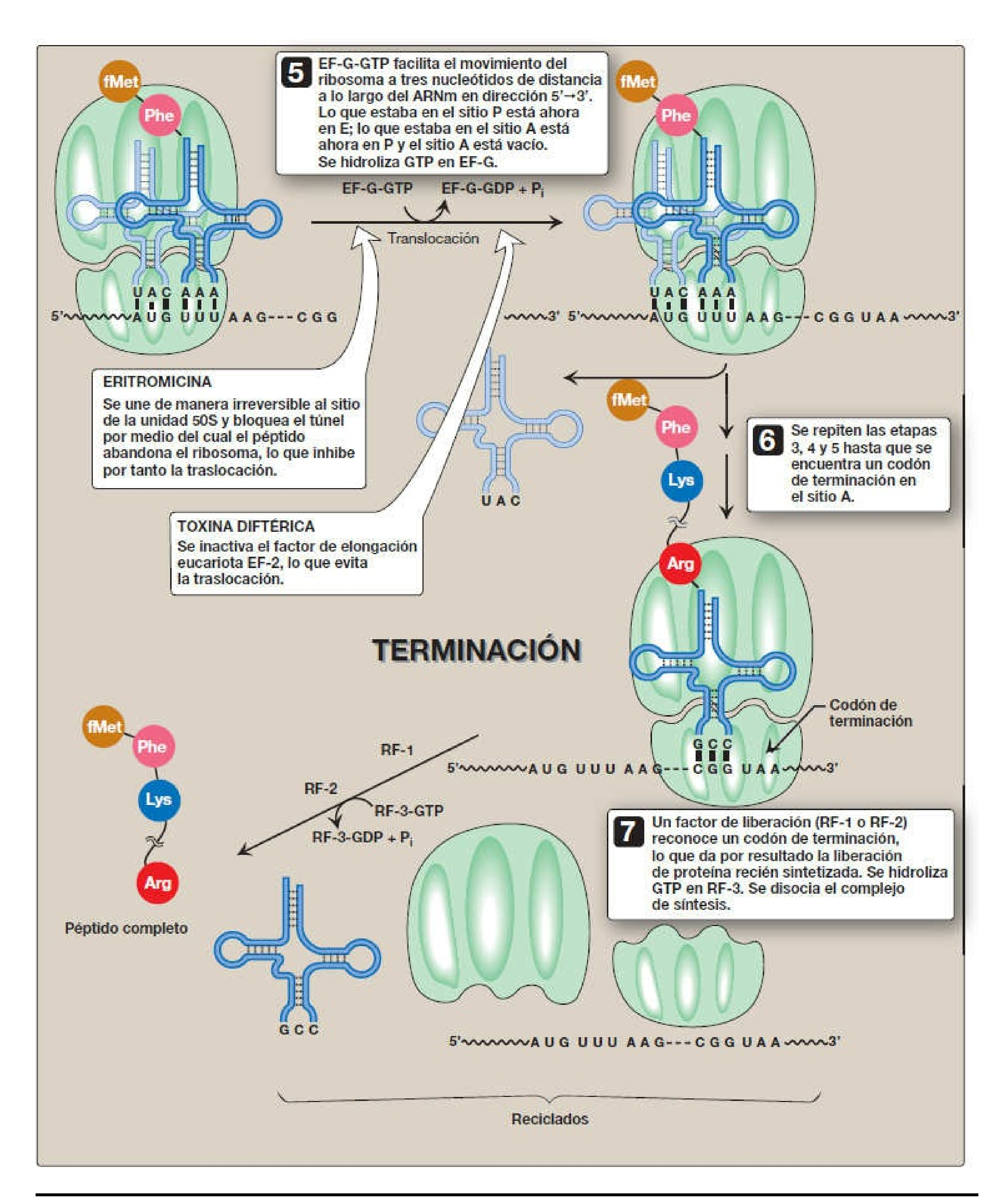


Figura 31-13 Etapas en la síntesis de proteínas (traducción) en procariotas, y su inhibición por antibióticos. [Nota: EF-T es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina. Facilita la eliminación de GDP, lo que permite su sustitución por GTP. El equivalente eucariota es EF-1βγ.] fMet, metionina formilada; GTP, trifosfato de guanosina; Phe, fenilalanina; S, unidad Svedberg [Nota: la ricina, una toxina de las semillas de ricino, elimina un A del ARNr de 28S en la subunidad grande de los ribosomas eucariotas, lo que inhibe por tanto su función.] Arg, arginina; Lys, lisina.

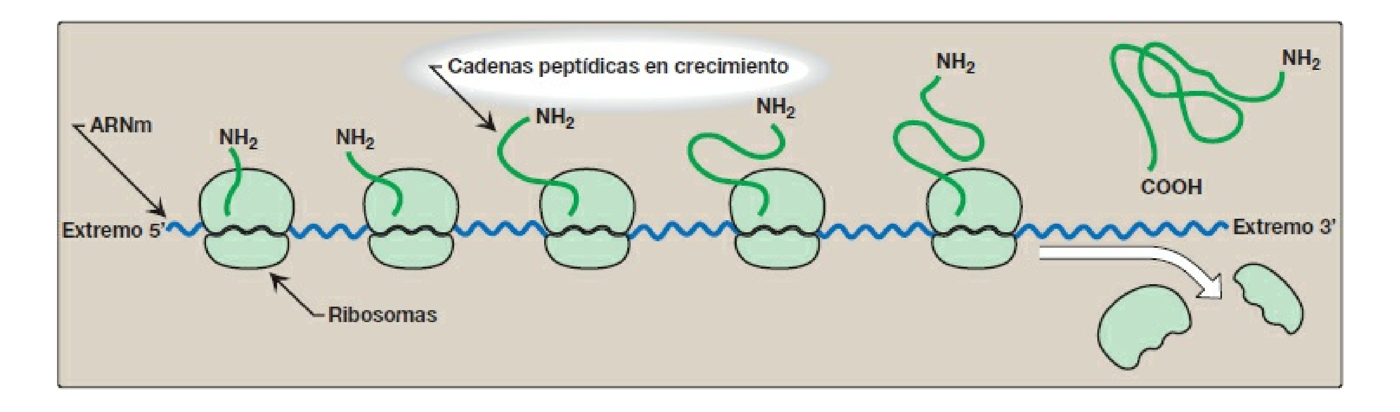


Figura 31-14 Un polirribosoma está constituido por varios ribosomas que traducen simultáneamente un ARN mensajero (ARNm). [Nota: el ARNm eucariota se circulariza para la traducción.]

C. Terminación

La terminación se produce cuando en el sitio A aparece uno de los tres codones de terminación. En *E. coli,* estos codones son reconocidos por los factores de liberación: RF-1, que reconoce los codones de terminación UAA y UAG, y RF-2, que reconoce UGA y UAA. La unión de estos factores de liberación induce la hidrólisis del enlace que une el péptido al ARNt en el sitio P, lo que provoca la liberación del ribosoma de la proteína naciente. Un tercer factor de liberación, el RF-3-GTP, causa a continuación la liberación del RF-1 o del RF-2 a medida que se hidroliza el GTP (v. fig. 31-13). [Nota: los eucariotas tienen un solo factor de liberación, el eRF, que reconoce los tres codones de terminación. Un segundo factor, el eRF-3, funciona como el RF-3 procariota. Véase la figura 31-15 para un resumen de los factores utilizados en la traducción.] En la fig. 31-13 se resumen los pasos de la síntesis de proteína en los procariotas. El polipéptido recién sintetizado puede experimentar otras modificaciones, como se describe a continuación, y las subunidades ribosómicas, el ARNm, el ARNt y los factores proteicos pueden reciclarse y utilizarse para sintetizar otro polipéptido. [Nota: en procariotas, los factores de reciclaje de ribosomas intervienen en la separación de las subunidades.] En la figura 31-13 se ilustran algunos inhibidores del proceso de síntesis de las proteínas, como la toxina diftérica.

D. Polisomas

La traducción comienza en el extremo 5' del ARNm y el ribosoma avanza a lo largo de la molécula de ARN. Dada la longitud de la mayoría de los ARNm, por lo general más de un ribosoma puede traducir a la vez el mismo mensaje (fig. 31-14). Un complejo de este tipo de un ARNm y una serie de ribosomas se denomina polisoma o polirribosoma.

E. Regulación de la traducción

Aunque lo más frecuente es que la expresión génica esté regulada a nivel transcripcional, la traducción también puede estar regulada. Un mecanismo importante para esta regulación en los eucariotas es la modificación covalente del eIF-2: el eIF-2

fosforilado es inactivo. En eucariotas y en procariotas, la regulación puede conseguirse también a través de proteínas que se unen al ARNm e inhiben su uso bloqueando la traducción o amplían su uso protegiéndolo de la degradación. (Para una exposición más detallada de la regulación de la traducción, v. pág. 454.)

Célula	Factor	Función
Iniciación		
P E	IF-2-GTP eIF-2-GTP	Lleva el ARNt de iniciación cargado al sitio P
P E	IF-3 eIF-3	Impide asociación de subunidades
Elongación		
P E	EF-Tu-GTP EF1α-GTP	Lleva los demás ARNt cargados al sitio A
P E	EF-Ts EF-1βγ	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina
P E	EF-G-GTP EF-2-GTP	Translocación
Terminación		
P E	RF-1, 2 eRF	Reconoce los codones de «finalización»
P E	RF-3-GTP eRF-3-GTP	Libera otros factores de liberación

Figura 31-15 Factores proteínicos en tres etapas de la traducción. ARNt, ARN de transferencia; E, eucariotas; EF, factor de elongación; IF, factor de iniciación; P, procariotas; RF, factor de liberación.

F. Destino de las proteínas

Aunque la mayor parte de la síntesis de proteínas en eucariotas se inicia en el citoplasma de las células, muchas proteínas están destinadas a realizar sus funciones dentro de los orgánulos subcelulares o fuera de la célula. Esas proteínas contienen generalmente secuencias de aminoácidos que las dirigen a sus ubicaciones finales. Por ejemplo, las proteínas destinadas a la secreción desde la célula se direccionan durante su síntesis (direccionamiento cotraduccional) al RER (v. pág. 436) por la presencia de una secuencia señal hidrófoba N-terminal. [Nota: la secuencia es reconocida y unida por la partícula de reconocimiento de la señal, que facilita el transporte al RER.] Entre las proteínas que se direccionan después de la síntesis (postraduccionalmente) se incluyen proteínas nucleares, que contienen una «señal de localización nuclear» básica, corta, interna, y proteínas de la matriz mitocondrial, que contienen una «secuencia de entrada mitocondrial» α-hélice, anfipática y de extremo amínico.

VI. MODIFICACIÓN COTRADUCCIONAL Y POSTRADUCCIONAL DE LAS CADENAS POLIPEPTÍDICAS

Muchas cadenas polipeptídicas se modifican covalentemente, ya sea mientras están unidas al ribosoma (cotraduccional) o una vez completada su síntesis (postraduccional). Estas modificaciones pueden consistir en la eliminación de parte de la secuencia traducida o en la adición covalente de uno o más grupos químicos necesarios para la actividad de la proteína. A continuación se presentan algunos ejemplos de estas modificaciones.

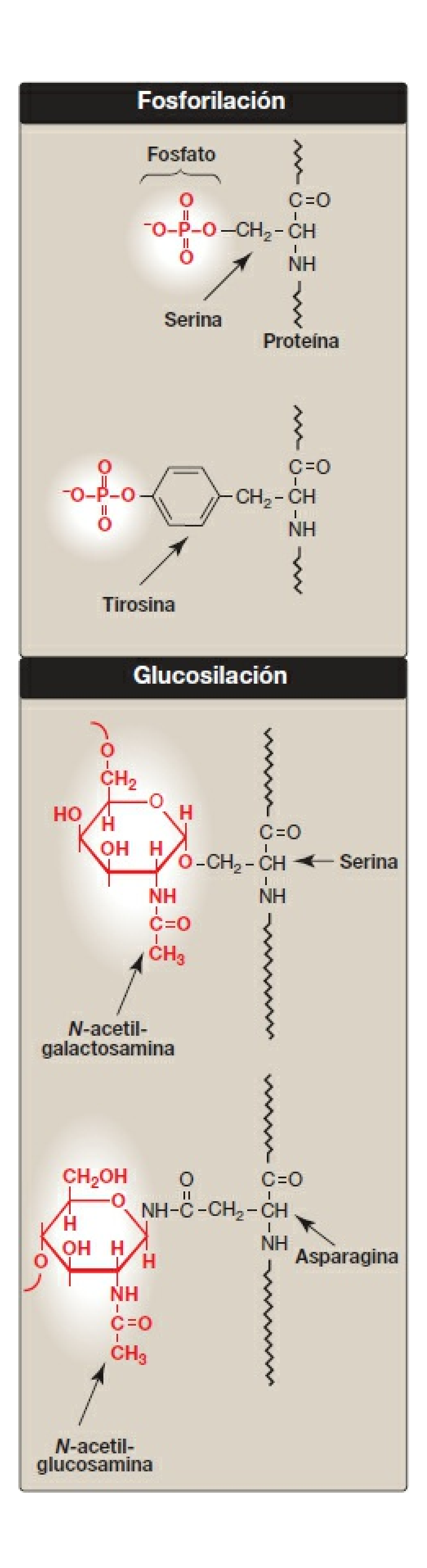
A. Recorte

Muchas proteínas destinadas a ser secretadas por la célula se producen inicialmente como grandes moléculas precursoras que no son funcionalmente activas. *Endoproteasas* especializadas pueden eliminar porciones de la cadena proteica y provocar la liberación de una molécula activa. El sitio celular de la reacción de escisión depende de la proteína que se vaya a modificar. Algunas proteínas precursoras se escinden en el retículo endoplásmico o en el aparato de Golgi; otras se escinden en vesículas secretoras en desarrollo (p. ej., la insulina; v. fig. 23-4, pág. 309) y otras, como el colágeno (v. pág. 47), incluso se escinden después de su secreción.

B. Uniones covalentes

Las proteínas pueden activarse o inactivarse por la unión covalente de una diversidad de grupos químicos (fig. 31-16). Entre los ejemplos se incluyen los siguientes.

1. **Fosforilación:** la fosforilación se produce en los grupos hidroxilo de la serina, la treonina o, con menos frecuencia, los residuos de tirosina en una proteína. Esta fosforilación está catalizada por una enzima de una familia de *proteína cinasas* y puede revertirse por la acción de las *proteinfosfatasas* celulares. La fosforilación puede aumentar o disminuir la actividad funcional de la proteína. Varios ejemplos de reacciones de fosforilación se han discutido ya con anterioridad (v. p. ej., cap. 11, pág. 131 para más información sobre la regulación de la síntesis y degradación del glucógeno).


Fosforilación
Fosfato
Serina
Proteína
Tirosina
Glucosilación
Serina
N-acetil-galactosamina
Asparagina
N-acetil-glucosamina

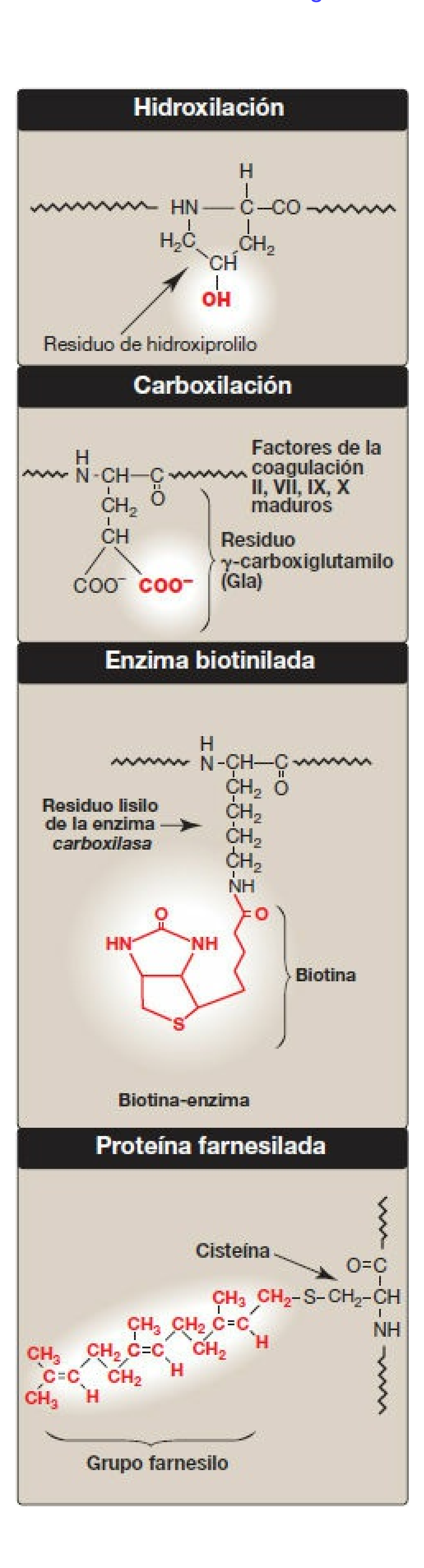

Hidroxilación
HN
C
CO
H
H2C
CH2
CH
OH
Residuo de hidroxiprolilo
Carboxilación
H
N-CH—C
O
CH2
CH
COO−
COO−
Factores de la coagulación II, VII, IX, X maduros
Residuo γ-carboxiglutamilo (Gla)
Enzima biotinilada
H
N-CH—C
O
CH2
CH2
CH2
CH2
NH
O
Residuo lisilo de la enzima *carboxilasa*
HN
NH
S
Biotina
Biotina-enzima
Proteína farnesilada
Cisteína
O=C
CH2-S-CH2-CH
NH
CH3
CH3
CH3
CH3
CH2
CH2
CH2
CH2
C=C
H
Grupo farnesilo

Figura 31-16 Modificaciones covalentes de algunos residuos de aminoácidos Modificaciones covalentes de algunos residuos de aminoácidos.

2. **Glucosilación:** muchas de las proteínas destinadas a formar parte de una membrana plasmática, o a ser segregadas de una célula, tienen cadenas de hidratos de carbono añadidas en bloque al nitrógeno amida de la asparagina (enlace N-) o establecidas secuencialmente a los grupos hidroxilo de serina, treonina o hidroxilisina (enlace O-). La N-glucosilación ocurre en el retículo endoplásmico y la O-glucosilación, en el aparato de Golgi. (El proceso de la producción de tales proteínas se analizó en la pág. 165.) La glucosilación también se usa para direccionar proteínas hacia la matriz de los lisosomas. Las *hidrolasas* ácidas lisosómicas se modifican mediante la fosforilación de manosa en el carbono 6 (v. pág. 169).
3. **Hidroxilación:** los residuos de prolina y lisina de las cadenas α del colágeno se hidroxilan ampliamente mediante la acción de *hidroxilasas* dependientes de vitamina C en el retículo endoplásmico (v. pág. 47).
4. **Otras modificaciones covalentes:** éstas pueden ser necesarias para la actividad funcional de una proteína. Por ejemplo, pueden añadirse otros grupos carboxilo a los residuos de glutamato mediante carboxilación dependiente de la vitamina K (v. pág. 389). Los residuos de γ-carboxiglutamato (Gla) resultantes son esenciales para la actividad de varias de las proteínas de la coagulación sanguínea (v. cap. 34 en línea). La biotina se une covalentemente a los grupos ε-amino de los residuos de lisina de las enzimas dependientes de biotina que catalizan reacciones de carboxilación, como la *piruvato carboxilasa* (v. pág. 119). La unión de lípidos, por ejemplo de grupos farnesilo, puede contribuir al anclaje de proteínas en las membranas. Muchas proteínas eucariotas se hallan cotraduccionalmente acetiladas en el extremo N. [Nota: la acetilación reversible de proteínas histonas influye en la expresión génica (v. pág. 409).]

C. Plegamiento de proteínas

Las proteínas deben plegarse para asumir su estado nativo funcional. El plegamiento puede ser espontáneo (como resultado de la estructura primaria) o facilitado por proteínas que reciben el nombre de «chaperonas o chaperoninas» (v. pág. 20).

D. Degradación de las proteínas

Las proteínas defectuosas (p. ej. mal plegadas) o que están destinadas a un recambio rápido suelen estar marcadas para ser destruidas mediante ubiquitinación, es decir, se marcan por la unión de cadenas de una pequeña proteína, muy conservada, llamada ubiquitina (v. fig. 19-3 en pág. 247). Las proteínas marcadas de esta manera son rápidamente degradadas por un componente celular conocido como proteasoma, que es un sistema proteolítico macromolecular, dependiente del ATP, localizado en el citosol. [Nota: la mutación ΔF508 que se observa en la FQ causa plegamiento incorrecto de la proteína CFTR, con el resultado de degradación proteosómica.]

VII. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Los **codones** están compuestos por tres bases de nucleótidos presentadas en el lenguaje del ARN mensajero (ARNm): **adenina (A), guanina (G), citosina (C)** y **uracilo (U).** Siempre se escriben en la dirección **5'→3'.** De las 64 combinaciones posibles de tres bases, 61 codifican los 20 aminoácidos comunes y 3 señalan la terminación de la síntesis de proteínas **(traducción).** La alteración de la secuencia de nucleótidos en un codón puede causar **mutaciones silenciosas** (el codón alterado codifica el aminoácido original), **mutaciones de cambio de aminoácido** (el codón alterado codifica un aminoácido diferente) o **mutaciones sin sentido o de finalización** (el codón alterado es un codón de terminación). Las características del código genético son la **especificidad,** la **universalidad** y la **degeneración;** además, **no presenta superposición ni puntuación** (fig. 31-17). Los requisitos para la síntesis de las proteínas son la presencia de todos los aminoácidos que aparecerán finalmente en la proteína terminada, al menos un tipo específico de ARN de transferencia (ARNt) para cada aminoácido, una ***aminoacil-ARNt sintetasa*** para cada aminoácido, el ARNm que codifica la proteína que se va a sintetizar, los **ribosomas** completamente competentes, los **factores proteicos** necesarios para la iniciación, la elongación y la terminación de la síntesis de la proteína y **ATP** y **GTP** como fuentes de energía. El ARNt tiene un sitio de unión para un aminoácido específico en su extremo 3' y una región de anticodón que puede reconocer el codón que especifica el aminoácido transportado por el ARNt. Los **ribosomas** son grandes complejos de proteínas y ARN ribosómico (ARNr). Están constituidos por **dos subunidades.** Cada ribosoma tiene tres sitios de unión para las moléculas de ARNt: los sitios A, P y E, que cubren tres codones vecinos. El codón del **sitio A** se une a un **aminoacil-ARNt entrante,** el codón del **sitio P** está ocupado por el **peptidil-ARNt** y el **sitio E** está ocupado por el **ARNt vacío** que está a punto de salir del ribosoma. El reconocimiento de un codón del ARNm se consigue por medio del **anticodón** del ARNt. El anticodón se une al codón siguiendo las reglas de unión **complementaria** y **antiparalela.** (Siempre se supone que las secuencias de nucleótidos están escritas en la dirección 5' a 3', a menos que se indique lo contrario.) La **hipótesis del «bamboleo»** establece que la primera base (5') del anticodón no está tan definida espacialmente como las otras dos bases. El movimiento de esa primera base permite el apareamiento no tradicional de bases con la última base (3') del codón y permite de esta manera que un único ARNt reconozca más de un codón para un aminoácido específico. Para la **iniciación de la síntesis de proteínas** se unen los componentes del sistema de traducción y se asocia el ARNm con la subunidad ribosómica pequeña. El proceso requiere **factores de iniciación.** En los **procariotas,** una región rica en purinas del ARNm (la **secuencia de Shine-Dalgarno**) aparea sus bases con una secuencia complementaria en el ARNr de 16S y da como resultado la colocación de la subunidad pequeña en el ARNm, de manera que puede comenzar la

traducción. La **caperuza 5’** (unida por proteínas de la familia eIF-4) en el **ARNm eucariota** se utiliza para colocar la subunidad pequeña en el ARNm. El **codón de iniciación** es **AUG y** la ***N*-formilmetionina** es el aminoácido de iniciación en procariotas, mientras que la metionina lo es en eucariotas. La cadena polipeptídica se alarga por la adición de aminoácidos al extremo carboxilo de su cadena en crecimiento. El proceso requiere **factores de elongación** que facilitan la unión del aminoacil-ARNt al sitio A, así como el movimiento del ribosoma a lo largo del ARNm. La formación del enlace peptídico está catalizada por la ***peptidiltransferasa,*** que es una actividad intrínseca del ARNr de la subunidad grande y, por lo tanto, es una **ribozima.** Tras la formación del enlace peptídico, el ribosoma avanza a lo largo del ARNm en la **dirección 5’→3’** hacia el codón siguiente (translocación). Dada la longitud de la mayoría de los ARNm, un mensaje puede ser traducido a la vez por más de un ribosoma, formando un **polisoma.** La terminación comienza cuando uno de los tres codones de terminación se mueve hacia el sitio A. Estos codones son reconocidos por los **factores de liberación.** La nueva proteína sintetizada se libera del complejo ribosómico y el ribosoma se disocia del ARNm. La iniciación, la elongación y la terminación son impulsadas por la hidrólisis del **GTP.** En los eucariotas, la iniciación requiere además **ATP** para el barrido. Numerosos **antibióticos** interfieren en el proceso de la síntesis de proteínas. Muchas cadenas polipeptídicas sufren modificaciones covalentes durante la traducción o después de ella. Tales modificaciones incluyen la **eliminación de aminoácidos,** la **fosforilación,** que puede activar o inactivar la proteína, la **glucosilación,** que desempeña una función en la dirección de las proteínas a su destino, o la **hidroxilación,** como se observa en el colágeno. Las proteínas deben plegarse para adquirir su forma funcional. El plegamiento puede ser espontáneo o facilitado por **chaperonas.** Las proteínas defectuosas (p. ej. mal plegadas) o que están destinadas a un recambio rápido se marcan mediante la unión de cadenas de una pequeña proteína, la llamada **ubiquitina,** para ser destruidas. Las proteínas ubiquitinadas son degradadas rápidamente por un complejo citosólico conocido como **proteasoma.**

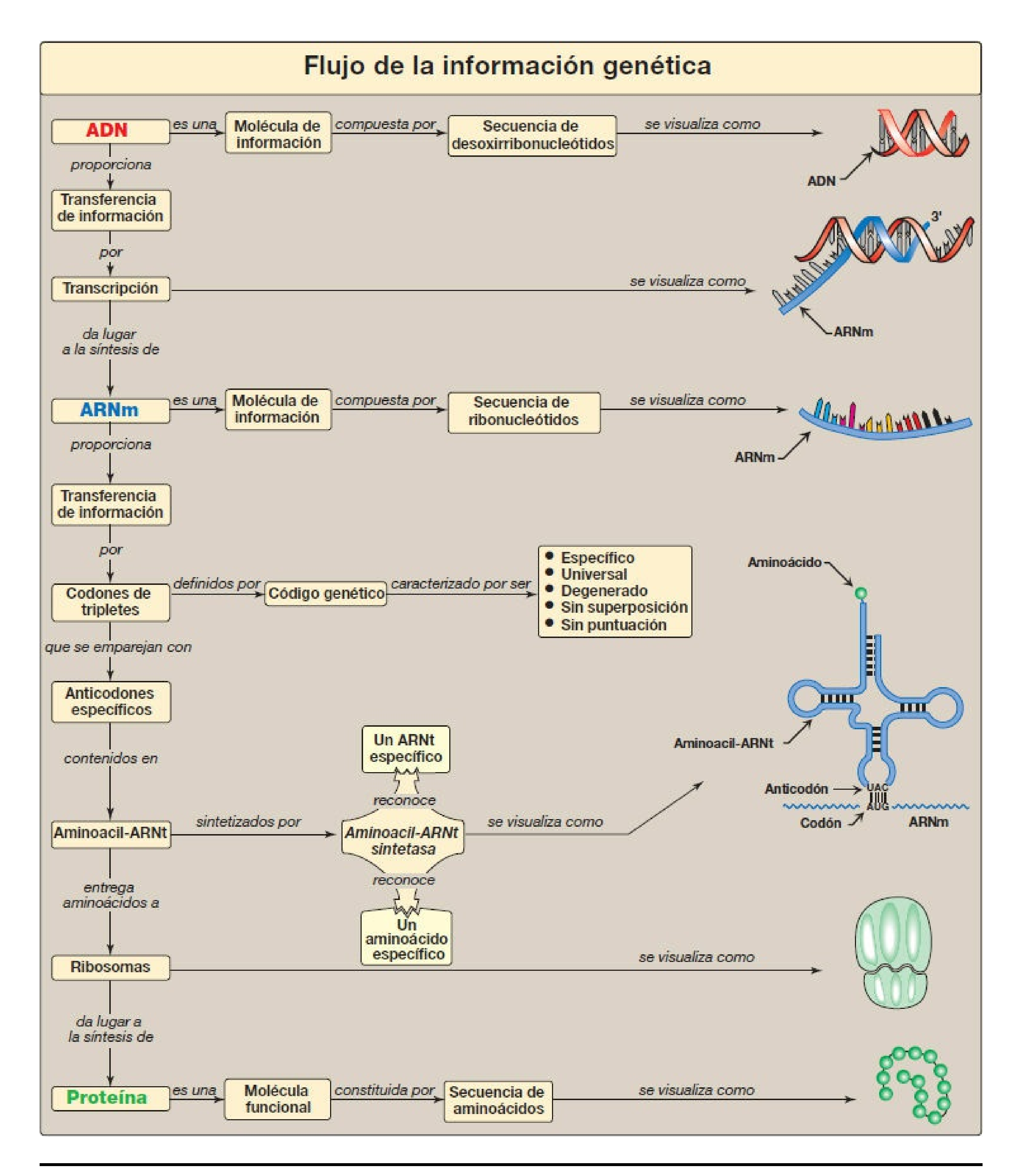


Figura 31-17 Mapa conceptual de la síntesis de proteínas. A, adenina; ARNm, ARN mensajero; ARNt, ARN de transferencia; C, citosina; G, guanina; U, uracilo.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

31.1 Se descubre que un varón de 20 años de edad, con anemia microcítica, tiene una forma anómala de globina β (Hemoglobin Constant Spring) que tiene una longitud de 172 aminoácidos en lugar de los 141 que se encuentran en la proteína normal. ¿Cuál de las siguientes mutaciones puntuales es coherente con esta anomalía?

A. CGA → UGA.

B. GAU → GAC.

C. GCA → GAA.

D. UAA → CAA.

E. UAA → UAG.

Respuesta correcta = D. La mutación del codón de terminación normal para la globina β de UAA a CAA hace que el ribosoma inserte una glutamina en ese punto. Por lo tanto, continuará alargando la cadena de la proteína hasta llegar al siguiente codón de parada, situado más adelante en el mensaje, lo que provoca una proteína anormalmente larga. La sustitución de CGA (arginina) por UGA (parada) daría lugar a una proteína muy corta. Tanto GAU como GAC codifican para el aspartato y no causarían cambios en la proteína. El cambio de GCA (alanina) por GAA (glutamato) no cambiaría el tamaño del producto proteico. Un cambio de UAA a UAG simplemente cambiaría un codón de terminación por otro y no tendría efectos sobre la proteína.

31.2 Una compañía farmacéutica está estudiando un nuevo antibiótico que inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas. Cuando se añade este antibiótico a un sistema de síntesis de proteínas *in vitro* que está traduciendo la secuencia de ARN mensajero AUGUUUUUUUAG, el único producto formado es el dipéptido fMet-Phe. ¿Qué etapa en la síntesis de proteínas estará inhibida con mayor probabilidad por el antibiótico?

A. Iniciación.

B. Unión del ARNt cargado al sitio ribosómico A.

C. Actividad peptidiltransferasa.

D. Translocación ribosómica.

E. Terminación.

Respuesta correcta = D. Como se produce fMet-Phe, los ribosomas deben ser capaces de completar la iniciación, unir el Phe-ARNt al sitio A y usar la actividad peptidiltransferasa para formar el primer enlace peptídico. Como el ribosoma no es capaz de continuar más adelante, el movimiento ribosómico (translocación) es la etapa que estará inhibida con mayor probabilidad. Por consiguiente, el ribosoma está congelado antes de alcanzar el codón de terminación de este mensaje.

31.3 Una molécula de ARNt que se supone que transporta cisteína ($ARNt^{cys}$) está cargada erróneamente y en realidad transporta alanina (ala-$ARNt^{cys}$). Asumiendo que no ocurre corrección, ¿cuál será el destino de este residuo de alanina durante la síntesis de la proteína?

A. Se incorporará a una proteína en respuesta a un codón para alanina.

B. Se incorporará a una proteína en respuesta a un codón para cisteína.

C. Se incorporará aleatoriamente a cualquier codón.

D. Permanecerá unido al ARNt, ya que no puede usarse para la síntesis de proteínas.

E. Se convertirá químicamente en cisteína por medio de enzimas celulares.

Respuesta correcta = B. Una vez que un aminoácido está unido a una molécula del ARNt, sólo el anticodón de ese ARNt determina la especificidad de incorporación. Por consiguiente, la alanina cargada incorrectamente se incorporará a la proteína en una posición determinada por un codón de cisteína.

31.4 En un paciente con fibrosis quística causada por la mutación ΔF508, la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) mutante se pliega incorrectamente. Las células del paciente modifican esta proteína anómala mediante la unión de moléculas de ubiquitina. ¿Cuál es el destino de esta proteína CFTR modificada?

A. Realiza su función normal, ya que la ubiquitina corrige en gran medida el efecto de la mutación.

B. Es segregada de la célula.

C. Es colocada en vesículas de almacenamiento.

D. Es degradada por el proteasoma

E. Es reparada por enzimas celulares.

Respuesta correcta = D. La ubiquitinación normalmente marca proteínas viejas, dañadas o mal plegadas para ser destruidas en el proteasoma citosólico. No se conoce ningún mecanismo celular para la reparación de las proteínas dañadas.

31.5 Muchos antimicrobianos inhiben la traducción proteica. ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos está correctamente emparejado con su mecanismo de acción?

A. La eritromicina se une a la subunidad ribosómica 60S.

B. La puromicina inactiva el EF-2.

C. La estreptomicina se une a la subunidad ribosómica 30S.

D. Las tetraciclinas inhiben la peptidiltransferasa.

Respuesta correcta = C. La estreptomicina se une a la subunidad 30S e inhibe la iniciación de la traducción. La eritromicina se une a la subunidad ribosómica 50S (60S designa un eucariota) y bloquea el túnel a través del cual el péptido abandona el ribosoma. La puromicina tiene semejanza estructural con el aminoacil-ARNt. Se incorpora a la cadena en crecimiento, inhibe la elongación y provoca la terminación prematura tanto en procariotas como en eucariotas. Las tetraciclinas se unen a la subunidad ribosómica 30S y bloquean el acceso al sitio A, inhibiendo la elongación.

31.6 La traducción de un polirribonucleótido sintético que contiene la secuencia de repetición CAA en un sistema de síntesis de proteínas no celular produce tres homopolipéptidos: la poliglutamina, la poliasparagina y la politreonina. Si los codones para la glutamina y la asparagina son CAA y AAC, respectivamente, ¿cuál de los siguientes tripletes es el codón de la treonina?

A. AAC.
B. ACA.
C. CAA.
D. CAC.
E. CCA.

Respuesta correcta = B. La secuencia polinucleotídica sintética de CAACAACAACAA… podría ser leída por el sistema de síntesis proteica *in vitro* empezando por la primera C, la primera A o la segunda A. En el primer caso, el primer codón triplete sería CAA, que codifica para la glutamina; en el segundo caso, sería AAC, que codifica para la asparagina; en el último caso, el codón triplete sería el ACA, que codifica para la treonina.

31.7 ¿Cuál de las siguientes etapas es necesaria para la síntesis de proteínas en eucariotas y procariotas?

A. Unión de la subunidad ribosómica pequeña a la secuencia de Shine-Dalgarno.
B. fMet-ARNt.
C. Movimiento del ARN mensajero fuera del núcleo y al citoplasma.
D. Reconocimiento de la caperuza 5’ por los factores de iniciación.
E. Translocación del peptidil-ARNt del sitio A al sitio P.

Respuesta correcta = E. En procariotas y eucariotas, la traducción continua (elongación) requiere el movimiento del peptidil-ARNt del sitio A al sitio P, para permitir la entrada del nuevo ARNt-aminoácido en el sitio A. Sólo los procariotas tienen una secuencia de Shine-Dalgarno y utilizan fMet, y sólo los eucariotas

tienen un núcleo y procesan a nivel postraduccional su ARNm.

31.8 La carencia de α_1-antitripsina (AAT) puede causar enfisema, un trastorno pulmonar, debido a la falta de oposición a la acción de la elastasa, una serinproteasa. La carencia de AAT en los pulmones es resultado de la alteración en la secreción del hígado, el sitio donde se sintetiza. ¿Cuál de los siguientes enunciados caracteriza mejor a proteínas que como la AAT están diseñadas para ser secretadas?

A. Su síntesis se inicia en el retículo endoplásmico liso.

B. Contienen una señal de direccionamiento manosa 6-fosfato.

C. Siempre contienen metionina como el aminoácido N-terminal.

D. Se producen a partir de productos de la traducción que tienen una secuencia señal hidrófoba N-terminal.

E. No contienen azúcares con enlaces O-glucosídicos, porque en su síntesis no interviene el aparato de Golgi.

Respuesta correcta = D. La síntesis de proteínas secretoras comienza en la superficie de ribosomas libres (citosólicos). Cuando la secuencia señal N-terminal del péptido emerge del ribosoma, se une a la partícula de reconocimiento de señal, es llevada al retículo endoplásmico rugoso (RER), enrollada en el lumen, y eliminada conforme continúa la traducción. Las proteínas se desplazan a través del RER y el aparato de Golgi, y se someten a procesos como N-glucosilación (RER) y O-glucosilación (aparato de Golgi). En el aparato de Golgi se empaquetan en vesículas secretoras y se liberan desde la célula. El retículo endoplásmico liso se relaciona con la síntesis de lípidos, no de proteínas, y no tiene ribosomas unidos a él. La fosforilación en el carbono 6 de residuos manosa terminales en las glucoproteínas direcciona estas proteínas (hidrolasas ácidas) hacia los lisosomas. La metionina N-terminal se elimina de la mayoría de las proteínas durante el procesamiento.

31.9 ¿Por qué el código genético se define como degenerado y no ambiguo?

Un aminoácido dado puede ser codificado por más de un codón (código degenerado), pero un codón dado sólo codifica un aminoácido específico (código no ambiguo).

Regulación de la expresión génica

32

I. VISIÓN GENERAL

La expresión génica se refiere al proceso de múltiples etapas que da lugar en última instancia a la formación de un producto funcional del gen, ya sea un ácido ribonucleico (ARN) o una proteína. La primera etapa en la expresión génica, el uso del ácido desoxirribonucleico (ADN) para la síntesis del ARN (transcripción), es el principal sitio de regulación en procariotas y eucariotas. En los eucariotas, sin embargo, la expresión génica también incluye extensos procesos postranscripcionales y postraduccionales, así como acciones que influyen en el acceso a regiones particulares del ADN. Cada una de estas etapas puede estar regulada para proporcionar más control sobre las clases y cantidades de los productos funcionales que se generan.

No todos los genes están regulados. Por ejemplo, los genes descritos como constitutivos codifican los productos necesarios para las funciones celulares básicas y por ello se expresan continuamente; también se conocen como genes de «mantenimiento». Los genes regulados, sin embargo, se expresan solamente en ciertas condiciones, y pueden expresarse en todas las células o sólo en un subtipo de células, por ejemplo, los hepatocitos. La capacidad para regular la expresión génica (es decir, para determinar si se generarán los productos particulares del gen, cuándo y en qué cantidad) da a la célula el control sobre la estructura y la función. Es la base para la diferenciación, la morfogénesis y la adaptabilidad celular de cualquier organismo. El control de la expresión génica se conoce con más detalle en los procariotas, pero muchos temas se repiten en los eucariotas. En la figura 32-1 se indican algunas estrategias comunes empleadas en la regulación génica.

II. SECUENCIAS Y MOLÉCULAS REGULADORAS

La regulación de la transcripción (la etapa inicial en toda expresión génica) está controlada por secuencias reguladoras del ADN, normalmente incrustadas en las regiones no codificadoras del genoma. La interacción entre estos segmentos de ADN y las moléculas reguladoras, como los factores de transcripción, puede hacer funcionar o reprimir la maquinaria transcripcional e influir en la clase y la cantidad de productos que se generan. Se dice que estas secuencias de ADN que flanquean un gen actúan en *cis* porque influyen en la expresión de los genes sólo en el mismo cromosoma (v. pág. 423). Un factor de acción en *trans* es la molécula reguladora misma, que puede pasar (difundir) a través de la célula desde su sitio de síntesis hasta su sitio de unión al ADN (fig. 32-2). Por ejemplo, un factor de transcripción de proteínas (1 molécula de acción en

trans) que regula un gen en el cromosoma 6 podría haberse producido de un gen situado en el cromosoma 11. La unión de proteínas al ADN se realiza a través de motivos estructurales como los dedos de cinc (fig. 32-3), la cremallera de leucinas o la hélice-bucle-hélice en la proteína. [Nota: algunos factores de acción en *trans* pueden afectar negativamente a la expresión génica.]

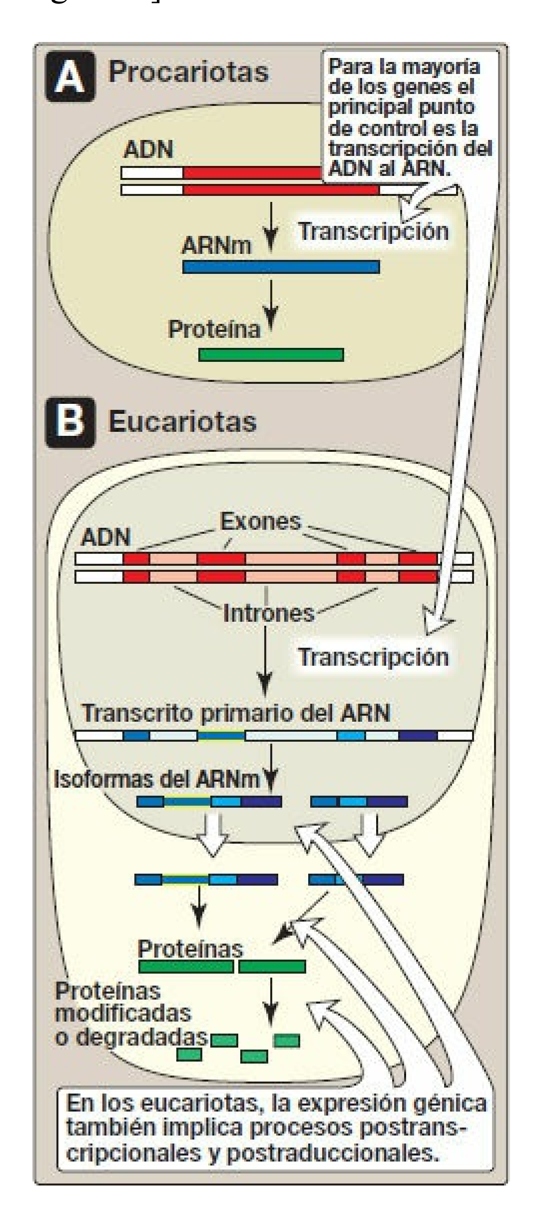


Figura 32-1 Control de la expresión génica. ARNm, ARN mensajero.

III. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN PROCARIOTAS

En los organismos procariotas como *Escherichia coli* (*E. coli*), la regulación de la expresión génica tiene lugar principalmente a nivel de la transcripción y, en general, está mediada por la unión de proteínas de acción en *trans* a elementos reguladores de acción en *cis* en su única molécula de ADN (cromosoma). [Nota: la regulación de la primera

etapa en la expresión de un gen es un enfoque eficaz, ya que no se gasta energía para generar productos innecesarios del gen.] El control transcripcional en procariotas puede implicar la iniciación o la terminación prematuras de la transcripción.

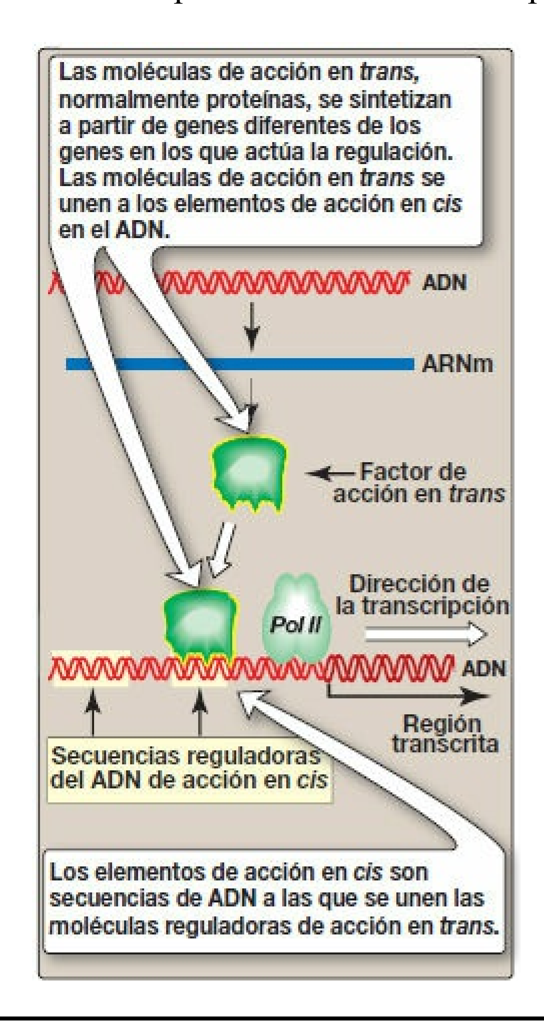


Figura 32-2 Elementos de acción en *cis* y moléculas de acción en *trans.* ARNm, ARN mensajero; *Pol II, ARN polimerasa II.*

A. Transcripción del ARN mensajero de operones bacterianos

En las bacterias, los genes estructurales que codifican las proteínas que intervienen en una vía metabólica particular suelen encontrarse agrupados de forma secuencial en el cromosoma junto con los elementos reguladores de acción en *cis* que determinan la transcripción de estos genes. El producto de la transcripción es un único ARN mensajero policistrónico (ARNm) (v. pág. 418). Así, los genes están controlados de forma coordinada (es decir, activados o desactivados como una unidad). A este paquete entero se le denomina operón.

B. Función de los operadores en la transcripción procariota

Los operones de los procariotas contienen un operador, un segmento de ADN que regula la actividad de los genes estructurales del operón. Si el operador no está unido a

una molécula represora, la *ARN polimerasa* se desplaza por el operador y alcanza los genes que codifican la proteína, que son transcritos a ARNm. Si una molécula represora está unida al operador, la *polimerasa* se bloquea y no produce ARNm. Mientras el represor esté unido al operador, no se produce ninguna proteína. Sin embargo, cuando hay una molécula inductora, ésta se une al represor y provoca en él un cambio de forma, de modo que deja de estar unido al operador. Cuando esto sucede, la *ARN polimerasa* puede continuar con la transcripción. Uno de los ejemplos mejor conocidos es el operón de la lactosa de *E. coli,* que ilustra la regulación positiva y la regulación negativa (fig. 32-4).

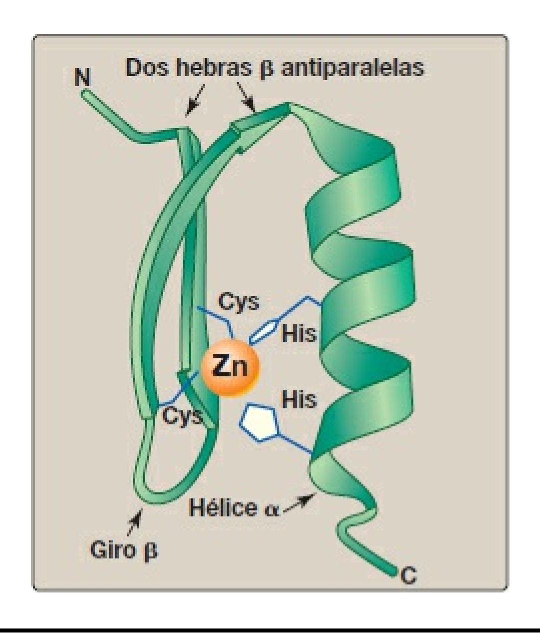


Figura 32-3 El dedo de cinc (Zn) es un motivo común en las proteínas que se unen al ADN. Cys, cisteína; His, histidina.

C. El operón de la lactosa

El operón de la lactosa (lac) contiene los genes que codifican tres proteínas que intervienen en el catabolismo del disacárido lactosa: el gen *lacZ* codifica la *β-galactosidasa,* que hidroliza la lactosa a galactosa y glucosa; el gen *lacY,* codifica una *permeasa* que facilita el movimiento de la lactosa hacia el interior de la célula, y el gen *lacA* que codifica la *tiogalactósido transacetilasa* que acetila lactosa. [Nota: se desconoce la función fisiológica de esta acetilación.] Todas estas proteínas se producen al máximo sólo cuando la célula tiene acceso a la lactosa pero no a la glucosa. [Nota: las bacterias usan la glucosa, si está disponible, como combustible con preferencia a cualquier otro azúcar.] La porción reguladora del operón se encuentra en dirección 5’ de los tres genes estructurales, y está constituida por la región del promotor, donde se une la *ARN polimerasa,* y otros dos sitios, el sitio del operador (O) y el sitio CAP, donde se unen las proteínas reguladoras. Los genes *lacZ, lacY* y *lacA* se expresan tan sólo cuando el sitio del O está vacío y el sitio CAP está unido por un complejo de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc; v. pág. 95) y por la

proteína activadora por catabolito (CAP) (a veces llamada proteína reguladora de AMPc [CRP, *cAMP regulatory protein*]). Un gen regulador, el gen *lacI,* codifica la proteína represora (un factor de acción en *trans*) que se une al sitio del O con alta afinidad. [Nota: el gen *lacI* tiene su propio promotor.]

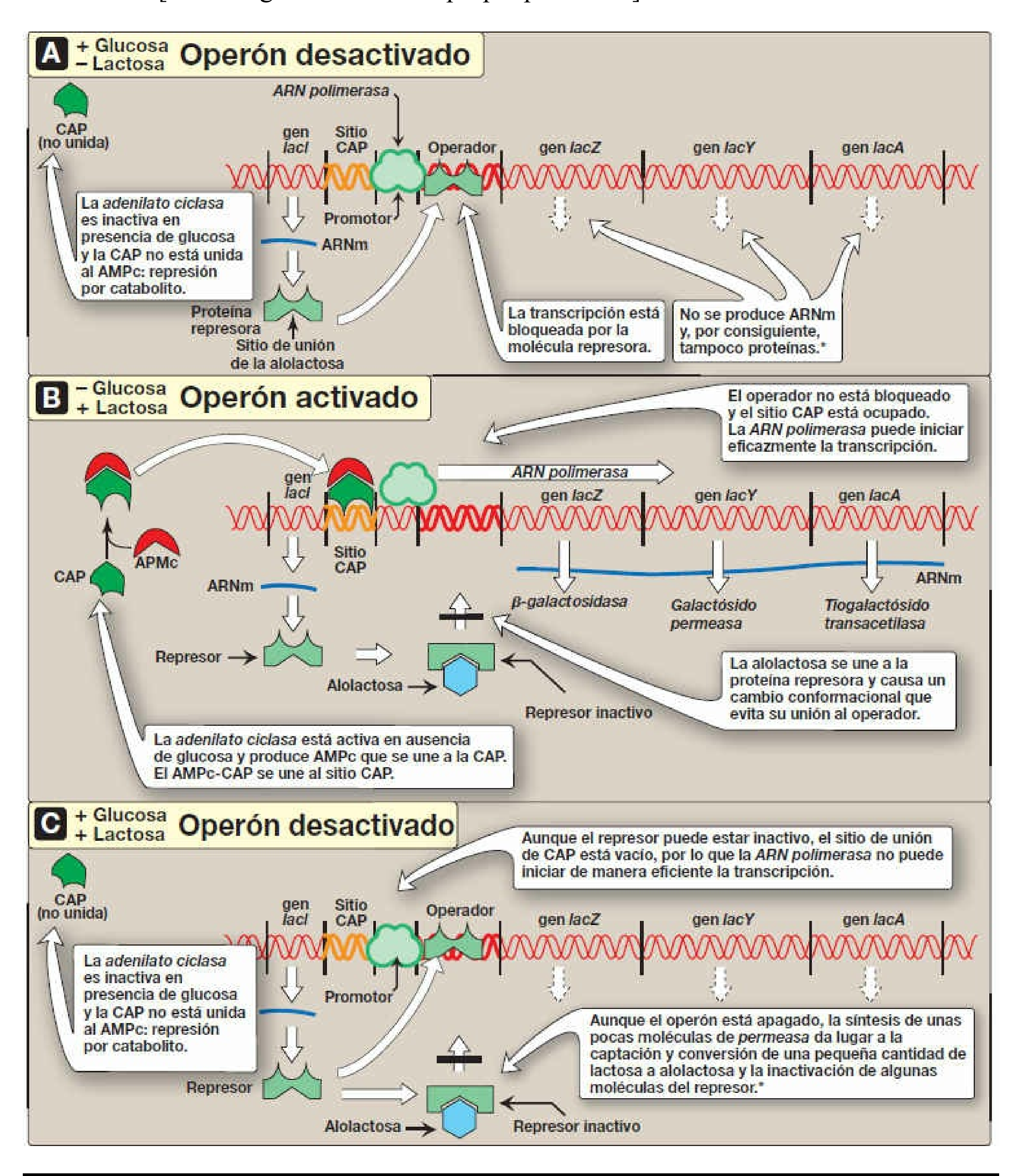


Figura 32-4 Operón de la lactosa de *E. coli.* *[Nota: aun cuando el operón haya sido inactivado por represión por catabolito, el represor se disocia transitoriamente del operador a un ritmo lento, lo cual hace posible un nivel muy

bajo de expresión. La síntesis de sólo unas pocas moléculas de *permeasa* (y β-*galactosidasa*) permite al organismo responder rápidamente si la glucosa no está disponible.] AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ARNm, ARN mensajero; CAP, proteína activadora por catabolito.

1. **Cuando la glucosa es el único azúcar disponible:** en este caso, el operón lac se inactiva. Esta represión o inactivación está mediada por la unión de la proteína represora a través de un motivo hélice-girohélice (fig. 32-5) al sitio del operador, que está en dirección 3' respecto a la región del promotor (v. fig. 32-4 A). La unión del represor interfiere en el progreso de la *ARN polimerasa* y bloquea la transcripción de los genes estructurales. Éste es un ejemplo de regulación negativa.

2. **Cuando sólo se dispone de lactosa:** en este caso, se induce el operón lac (se expresa al máximo o activa). Una pequeña cantidad de lactosa se convierte en un isómero, la alolactosa. Este compuesto es un inductor que se une a la proteína represora y cambia su conformación de modo que ya no pueda unirse al operador. En ausencia de glucosa, la *adenilato ciclasa* está activa y se producen cantidades suficientes de AMPc, que se une a la proteína CAP. El complejo AMPc-CAP de acción *trans* se une al sitio CAP, lo que hace que la *ARN polimerasa* inicie con más eficacia la transcripción en el sitio del promotor (v. fig. 32-4 B). Éste es un ejemplo de regulación positiva. El transcrito es una sola molécula de ARNm policistrónico que contiene tres series de codones de inicio y de parada. La traducción del ARNm produce las tres proteínas que permiten que la célula utilice la lactosa para producir energía. [Nota: en contraste con los genes *lacZ, lacY* y *lacA* inducibles, cuya expresión está regulada, el gen *lacI* es constitutivo. Su producto genético, la proteína represora, siempre se sintetiza y es activo a menos que esté presente el inductor.]

3. **Cuando se dispone de glucosa y de lactosa:** en este caso, la transcripción del operón lac es insignificante, aunque la lactosa está presente en una concentración elevada. La *adenilato ciclasa* está inhibida en presencia de glucosa (un proceso conocido como represión por catabolito), por lo que no se forma el complejo AMPc-CAP y el sitio CAP se mantiene vacío. La *ARN polimerasa* es, por consiguiente, incapaz de iniciar eficazmente la transcripción, aunque el represor pueda no estar unido a la región del operador. Por consiguiente, no se expresan los tres genes estructurales del operón (v. fig. 32-4 C).

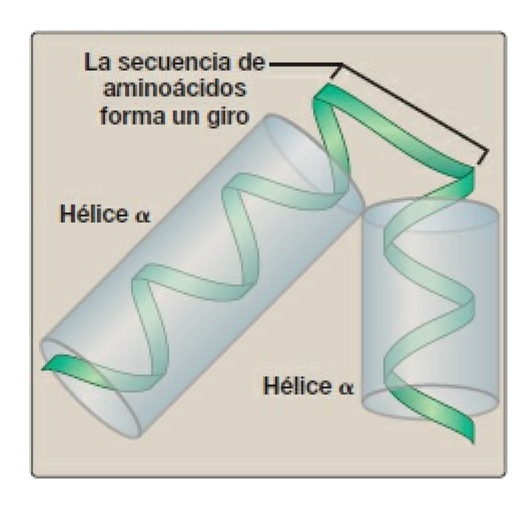


Figura 32-5 Motivo hélice-giro-hélice de la proteína represora lac.

D. Operón del triptófano

El operón del triptófano (trp) consta de cinco genes estructurales que codifican las enzimas necesarias para la síntesis del aminoácido triptófano. Como sucede con el operón lac, el operón trp está sometido a control negativo. No obstante, en el caso del operón trp represible, el control negativo incluye la unión del propio Trp a la proteína represora y la facilitación de la unión del represor al operador: el Trp es un correpresor. Debido a que la represión por Trp no siempre es completa, a diferencia del operón lac, el operón trp está también regulado por un proceso conocido como atenuación. Con la atenuación, la transcripción se inicia pero termina bastante antes de completarse (fig. 32-6). Si hay abundancia de Trp, la iniciación de la transcripción que escapó a la represión por el Trp se atenúa (se detiene) como consecuencia de la formación en el extremo 5' del ARNm de una estructura de horquilla (bucle), como la que se ve en la terminación independiente de rho (v. pág. 421). [Nota: la transcripción y la traducción son procesos vinculados temporalmente en los procariotas (v. pág. 438) y, por consiguiente, la atenuación también da lugar a la formación de un producto peptídico truncado, no funcional, que se degrada rápidamente. Si el Trp es escaso, se expresa el operón. El extremo 5' del ARNm contiene dos codones adyacentes para el Trp. La carencia de Trp hace que los ribosomas se atasquen en estos codones y cubran las regiones del ARNm necesarias para la formación de la horquilla de atenuación. Esto evita la atenuación y permite la continuación de la transcripción.]

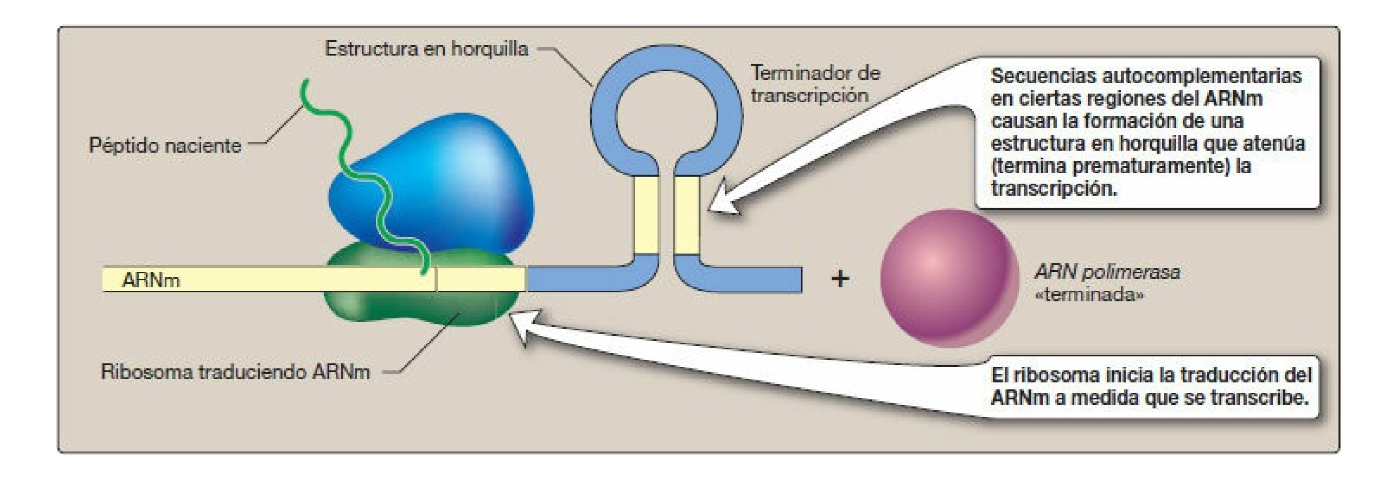


Figura 32-6 Atenuación de la transcripción del operón trp cuando abunda el triptófano. ARNm, ARN mensajero.

> En procariotas puede haber atenuación transcripcional porque la traducción de un ARNm se inicia antes de haber finalizado su síntesis. En los eucariotas esto no ocurre porque la presencia de un núcleo delimitado por membrana espacial y temporalmente separa la transcripción y la traducción.

E. Coordinación de la transcripción y la traducción en los procariotas

Si bien la regulación transcripcional de la producción de ARNm es fundamental en bacterias, también se produce regulación a nivel de la síntesis de ARN ribosómico (ARNr) y de proteínas, que desempeña funciones importantes en la capacidad del microorganismo para adaptarse al estrés ambiental.

1. **Respuesta restrictiva:** *E. coli* tiene siete operones que sintetizan el ARNr necesario para el montaje de los ribosomas; cada uno de ellos se regula en respuesta a cambios en las condiciones ambientales. A la regulación en respuesta a la carencia de aminoácidos se la conoce como respuesta restrictiva. La unión de un ARN de transferencia (ARNt) no cargado al sitio A de un ribosoma (v. pág. 436) desencadena una serie de acontecimientos que inducen la producción de guanosina polifosforilada (ppGpp). La síntesis de este inusual derivado del difosfato de guanosina (GDP) está catalizada por el *factor restrictivo (RelA),* una enzima físicamente asociada a los ribosomas. Niveles elevados de ppGpp provocan inhibición de la síntesis de ARNr (fig. 32-7). [Nota: además del ARNr, también se inhibe la síntesis de los ARNt y de algunos ARNm (p. ej., en el caso de las proteínas ribosómicas). No obstante, la síntesis de ARNm para las enzimas necesarias para la biosíntesis de aminoácidos no está inhibida. La ppGPP altera la selección del promotor a través de distintos factores sigma de la *ARN polimerasa* (v. pág. 419).]

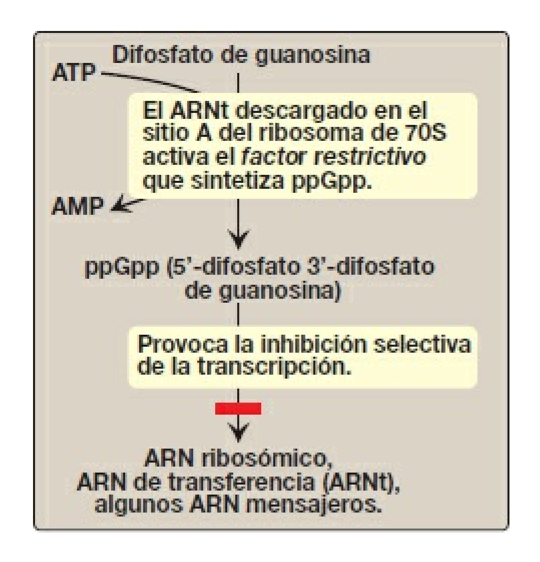


Figura 32-7 Regulación de la transcripción por la respuesta restrictiva a la carencia de aminoácidos. S, unidad Svedberg.

2. **Proteínas ribosómicas reguladoras:** los operones para las proteínas ribosómicas (proteínas-r) pueden ser inhibidos por un exceso de sus propios productos proteicos. En la represión de la traducción del ARNm policistrónico de cada operón actúa una proteína-r específica (fig. 32-8). La proteína-r ejerce esta función represora uniéndose a la secuencia de Shine-Dalgarno (SD), localizada en el ARNm contiguo al codón de iniciación AUG, en dirección 5' (v. pág. 438), e impidiendo así físicamente la unión de la subunidad ribosómica pequeña a la secuencia SD. Una proteína-r inhibe, por tanto, la síntesis de todas las proteínas-r del operón. Esta misma proteína-r se une también al ARNr y con una mayor afinidad que al ARNm. Si la concentración de ARNr disminuye, hay proteína-r disponible para unirse a su propio ARNm e inhibir su traducción. Esta regulación coordinada mantiene la síntesis de las proteínas-r en equilibrio con la transcripción del ARNr, de modo que cada uno esté presente en las cantidades adecuadas para la formación de los ribosomas.

IV. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS

En los eucariotas es necesaria una mayor variedad de procesos reguladores, ya que la complejidad de los genomas eucariotas es mayor y, además, está presente la membrana nuclear. Igual que en los procariotas, el sitio principal de regulación es la transcripción. Una vez más, se observan moléculas de acción en *trans* que se unen a elementos de acción en *cis*. Sin embargo, en los eucariotas generalmente no hay operones, y deben usarse estrategias alternativas para solucionar el problema de cómo regular de manera coordinada todos los genes necesarios para una respuesta específica. En los eucariotas, la expresión génica está regulada a múltiples niveles, además del nivel de transcripción. Por ejemplo, los modos principales de regulación postranscripcional a nivel del ARNm son el corte y empalme del ARNm, el control de la estabilidad del propio ARNm y el control de

la eficacia de la traducción. Otra regulación tiene lugar a nivel de las proteínas a través de mecanismos que modulan la estabilidad, el procesamiento o la orientación de la proteína.

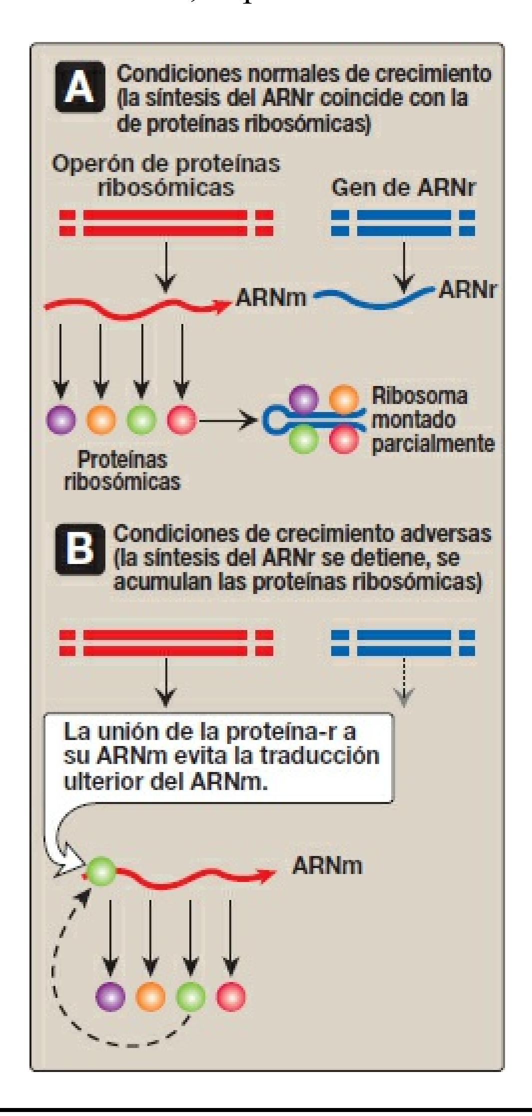


Figura 32-8 Regulación de la traducción por un exceso de proteínas ribosómicas. ARNm, ARN mensajero; ARNr, ARN ribosómico; proteína-r, proteína ribosómica.

A. Moléculas de acción en *trans*

Los factores específicos de la transcripción son proteínas de unión al ADN que funcionan en *trans* como activadores de la transcripción. Tienen al menos dos dominios de unión: el dominio de unión al ADN y el dominio de activación de la transcripción. El dominio de unión a ADN contiene motivos estructurales específicos, tales como dedos de cinc (v. pág. 450), que se unen a secuencias consenso del ADN. El dominio de activación de la transcripción incorpora otras proteínas, tales como factores de transcripción general (FTG; v. pág. 423) y coactivadoras (p. ej., las *histona acetiltransferasas* o *HAT;* v. pág. 422), que facilitan la formación del complejo de iniciación de la transcripción (la *ARN polimerasa II* más los FTG), en el promotor y, de este modo, activan la transcripción (fig. 32-9). La regulación se

consigue mediante la formación de un complejo multiproteico unido al ADN, con interacciones proteína-proteína y proteína-ADN que controlan el montaje del complejo. Aunque los dominios de activación reclutan una diversidad de proteínas, el efecto específico de cualquiera de ellos depende de la composición proteica del complejo. Esto se conoce como control combinatorio. [Nota: las proteínas de unión al ADN pueden también inhibir la transcripción.]

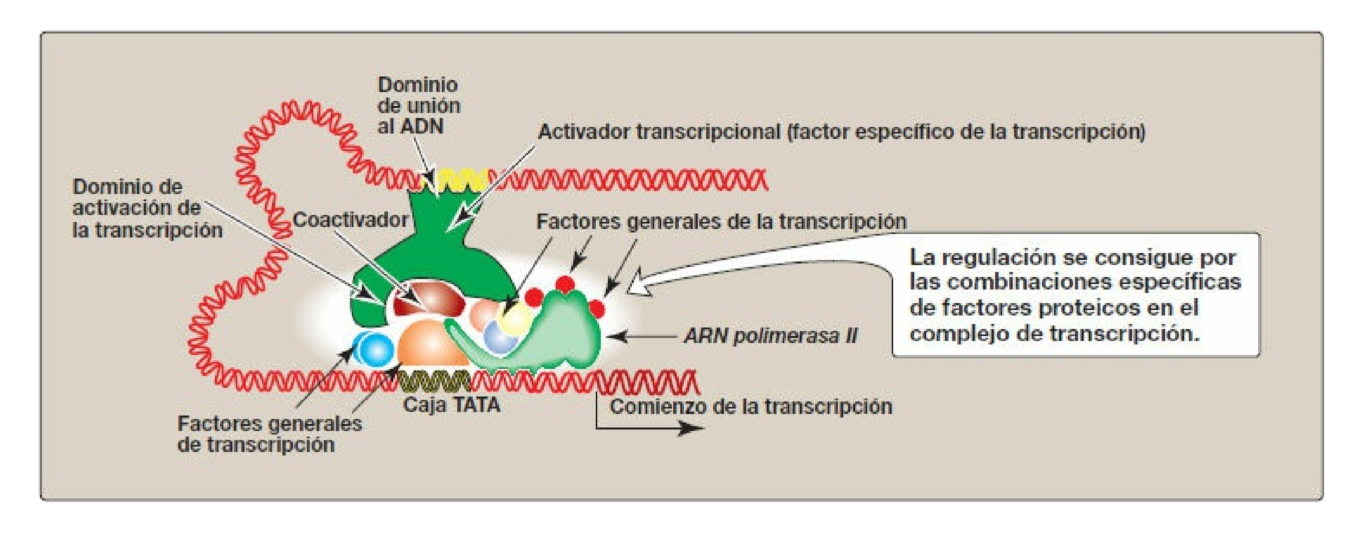


Figura 32-9 Control combinatorio de la transcripción.

B. Elementos reguladores de acción en *cis*

La necesidad de regular de forma coordinada un grupo de genes para inducir una respuesta particular es de importancia clave en los organismos multicelulares, entre ellos los seres humanos. Hay otro tema subyacente: una proteína se une a un elemento regulador para cada uno de los genes del grupo y afecta de forma coordinada la expresión de esos genes, aunque estén en cromosomas diferentes. Por ejemplo, los elementos de respuesta a hormonas (ERH) son secuencias de ADN que actúan en *cis* y se unen a factores proteicos de acción en *trans* para regular la expresión génica en respuesta a señales hormonales. En general, las hormonas se unen a receptores intracelulares (p. ej., las hormonas esteroideas; v. pág. 240) o a receptores de la superficie celular (un ejemplo es la hormona peptídica, glucagón; v. pág. 314).

1. **Señales reguladoras mediadas por receptores intracelulares:** los miembros de la superfamilia de receptores nucleares, entre ellos hormonas esteroideas (glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos), vitamina D, ácido retinoico y receptores de hormonas tiroideas, influyen directamente sobre la expresión génica actuando como factores de transcripción específicos. No obstante, estos receptores contienen un dominio de unión a ADN y un dominio de activación. También contienen un dominio de unión a ligandos. Por ejemplo, hormonas esteroideas como el cortisol (un glucocorticoide) se unen a receptores intracelulares solubles en el dominio de unión a ligandos (fig. 32-10). La unión causa un cambio

conformacional en el receptor que lo activa. El complejo receptor-ligando entra en el núcleo, se dimeriza, y se une al ADN nuclear a través de un motivo de dedo de cinc, en un elemento regulador de acción en *cis,* el elemento de respuesta a los glucocorticoides (ERG), un ejemplo de ERH. La unión permite la incorporación de coactivadores en el dominio de activación y como consecuencia aumenta la expresión de genes sensibles a cortisol, cada uno de los cuales se halla bajo el control de su propio ERG. La unión del complejo receptor-hormona al ERG permite la expresión coordinada de un grupo de genes diana, aun cuando esos genes estén localizados en cromosomas diferentes. El ERG puede estar localizado en dirección 5' o 3' con respecto a los genes que regula y puede funcionar a grandes distancias de esos genes; puede funcionar como un verdadero potenciador (v. pág. 424). [Nota: si están asociados con correpresores, los complejos hormona-receptor inhiben la transcripción.]

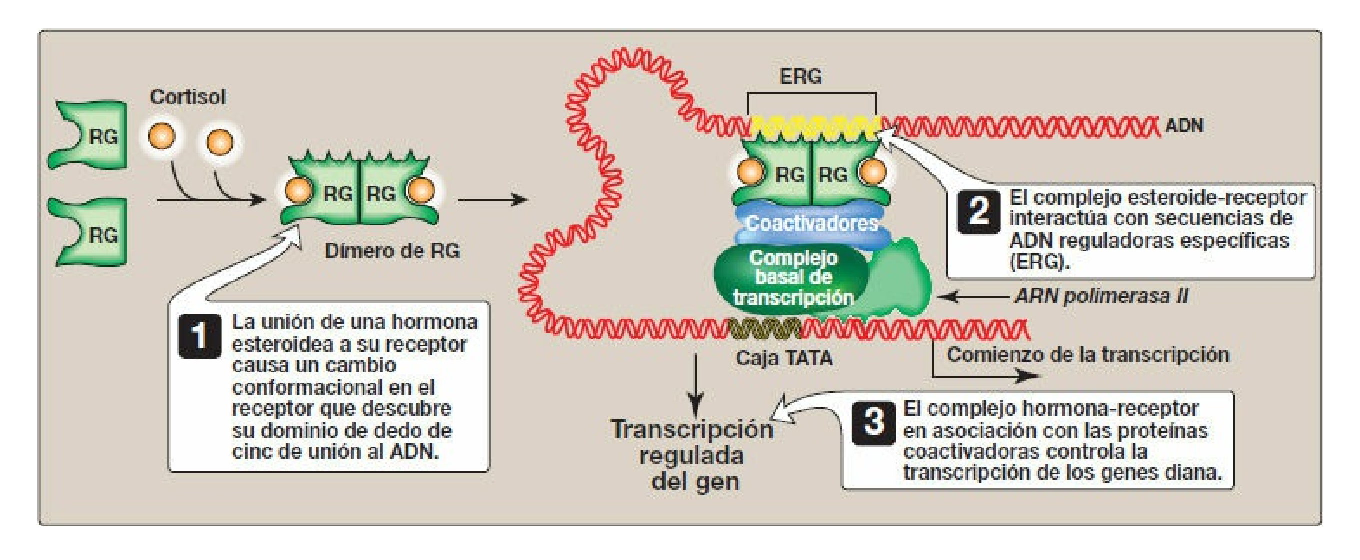


Figura 32-10 Regulación transcripcional por receptores intracelulares de hormonas esteroideas. RG, receptor del glucocorticoide; ERG, elemento de respuesta a los glucocorticoides (un ejemplo de un elemento de respuesta a hormonas).

2. **Señales reguladoras mediadas por receptores de la superficie celular:** los receptores de la superficie celular incluyen los de la insulina, la adrenalina y el glucagón. El glucagón, por ejemplo, es una hormona peptídica que se une a su receptor de membrana plasmática acoplado a la proteína G en células sensibles a glucagón. Esta señal extracelular se transduce a continuación a AMPc intracelular (fig. 32-11; v. también fig. 8-7 en pág. 95), que puede influir en la expresión (y la actividad) de la proteína a través de la fosforilación mediada por la *proteína cinasa A*. En respuesta a una elevación del nivel de AMPc, se fosforila y activa un factor de acción en *trans* (proteína de unión a elementos que responden al AMPc [CREB, *cAMP-response element-binding protein*]). La proteína CREB activa se une a través de un motivo cremallera de leucina al elemento regulador de acción *cis,* el elemento que responde al AMPc (ERC), y da como resultado la transcripción de los

genes diana con ERC en sus promotores. [Nota: los genes para la *fosfoenolpiruvato carboxicinasa* y la *glucosa 6-fosfatasa,* enzimas clave de la gluconeogénesis (v. pág. 117), son ejemplos de genes regulados positivamente por el sistema de AMPc/ERC/CREB.]

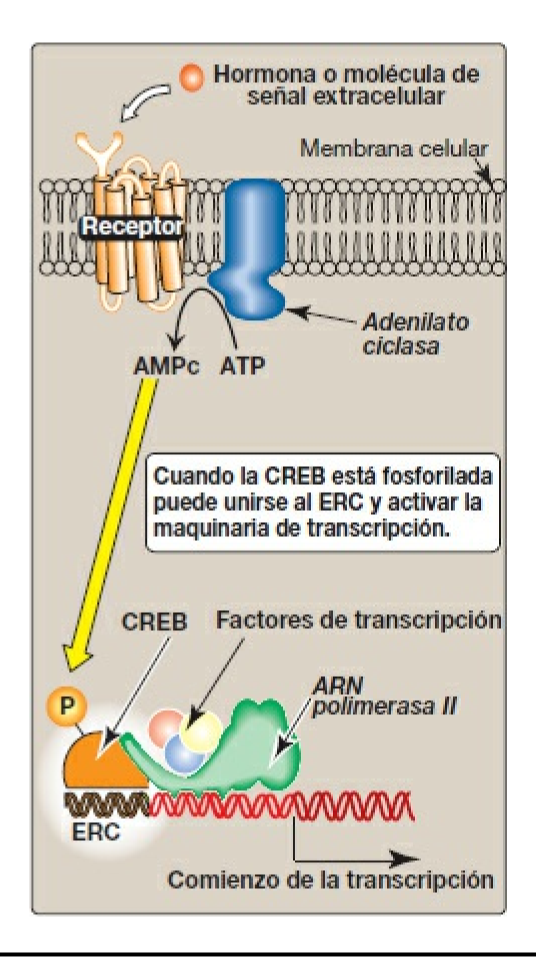


Figura 32-11 Regulación transcripcional por receptores localizados en la membrana celular. [Nota: el AMP cíclico activa la *proteína cinasa A* que fosforila la proteína de unión al elemento que responde al AMPc (CREB).] ERC, elemento que responde al AMPc.

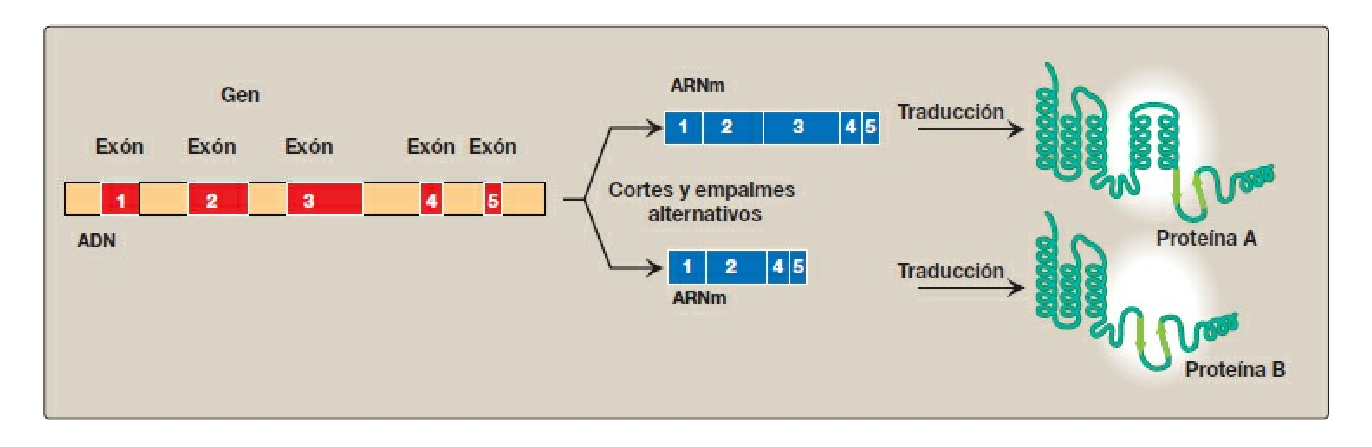


Figura 32-12 Los cortes y empalmes alternativos producen múltiples proteínas relacionadas, o isoformas, a partir de un único gen.

C. Regulación por procesamiento del ARN mensajero

El ARNm eucariota experimenta varias modificaciones antes de ser exportado del núcleo al citoplasma para ser utilizado en la síntesis de proteínas (v. pág. 418). La adición de la caperuza en el extremo 5', la poliadenilación en el extremo 3' y el corte y empalme son procesos esenciales para la producción de un mensajero eucariota funcional a partir de la mayoría de los pre-ARNm (v. pág. 425), y variaciones en estos procesos, además de la estabilidad del mensajero, pueden afectar a la expresión génica.

1. **Elección del sitio de corte y empalme:** a partir del mismo pre-ARNm pueden sintetizarse isoformas proteicas específicas de tejido a través de un procesamiento cotranscripcional diferencial, en particular el uso de sitios de corte y empalme alternativos (fig. 32-12). Por ejemplo, la tropomiosina (TM) es una proteína de unión al filamento de actina que regula las funciones de la actina en células musculares y no musculares. Sus pre-ARNm sufren empalme diferencial específico del tejido para producir numerosas isoformas de TM (v. pág. 427).

> Más del 60 % de los aproximadamente 25 000 genes del genoma humano experimentan un corte y empalme diferencial. En muchos genes se observa también el uso de sitios alternativos de poliadenilación y de comienzo de la transcripción. Esto explica, al menos en parte, que 25 000 genes puedan dar lugar a cientos de miles de proteínas.

2. **Corrección del ARN mensajero:** incluso después de haber sido totalmente procesado, el ARNm puede experimentar otra modificación postranscripcional en la que se altera una base del ARNm. Esto se conoce como corrección del ARN. Un ejemplo importante en los seres humanos ocurre en el transcrito para la apolipoproteína (apo) B, un componente proteico esencial de los quilomicrones (v. pág. 228) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; v. pág. 231). El ARNm de la apo B se produce en el hígado y el intestino delgado. Sin embargo, sólo en el intestino el residuo C del codón CAA para la glutamina se desamina a U y cambia el codón codificante a un codón de parada (UAA), tal como se muestra en la figura 32-13. Esto da lugar a la producción en el intestino (e incorporación a los quilomicrones) de una proteína más corta (la apo B-48, que representa el 48 % del mensaje) que la producida en el hígado (apo B-100 completa, incorporada en VLDL).

3. **Estabilidad del ARNm:** el tiempo que permanece un ARNm en el citosol antes de degradarse influye en la cantidad de producto proteico que puede producirse a partir de él. La regulación del metabolismo del hierro y el proceso de silenciamiento del gen por el ARN de interferencia ilustra la importancia de la estabilidad del ARNm en la regulación de la expresión génica.

a. **Metabolismo del hierro:** la transferrina es una proteína plasmática que transporta hierro; se une a los receptores de la superficie celular (receptores de transferrina [TfR, *transferrin receptors*]) que son interiorizados y proporcionan células, tales como eritroblastos, con hierro. El ARNm para el TfR tiene en su extremo 3' varios elementos de respuesta al hierro (IRE, *iron-responsive elements*) que actúan en *cis*. Los IRE tienen una corta estructura en bucle a la que pueden unirse proteínas reguladoras del hierro de acción en *trans* (IRP, *iron regulatory proteins;* fig. 32-14). Cuando la concentración de hierro en la célula es baja, las IRP se unen a los IRE en el extremo 3' y estabilizan el ARNm para el TfR, permitiendo la síntesis de éste. Cuando los niveles intracelulares de hierro son altos, las IRP se degradan. La ausencia de IRP unidas al ARNm acelera su destrucción y provoca una reducción de la síntesis de los TfR. [Nota: el ARNm para la apoferritina, una proteína intracelular del almacenamiento de hierro, tiene un único IRE en el extremo 5'. Cuando los niveles de hierro de la célula son bajos, las IRP se unen a los IRE en el extremo 5' y evitan el uso del ARNm, y se sintetiza menos apoferritina. Cuando el hierro se acumula en la célula, las IRP se degradan y es posible la síntesis de moléculas de apoferritina para almacenar el exceso de hierro. La *ALAS2,* la enzima regulada de la síntesis de hemo (v. pág 279) en los eritroblastos, también contiene un IRE en el extremo 5'.]

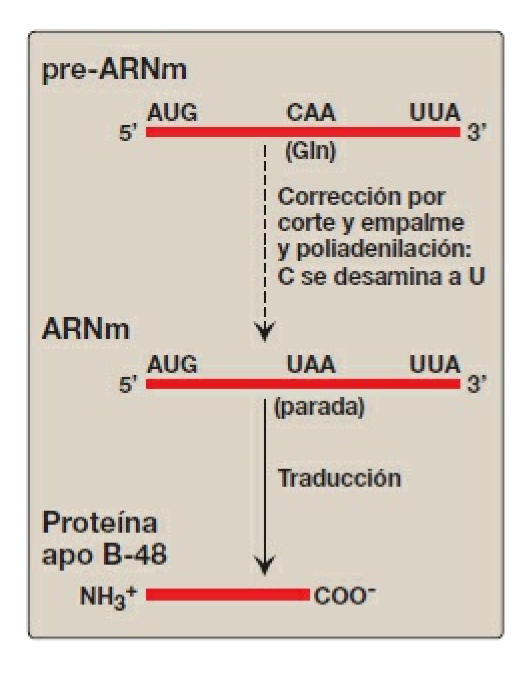


Figura 32-13 Corrección del ARN de la apolipoproteína (apo) B en el intestino y generación de la proteína apo B-48 necesaria para la síntesis de los quilomicrones. ARNm, ARN mensajero; Gln, glutamina.

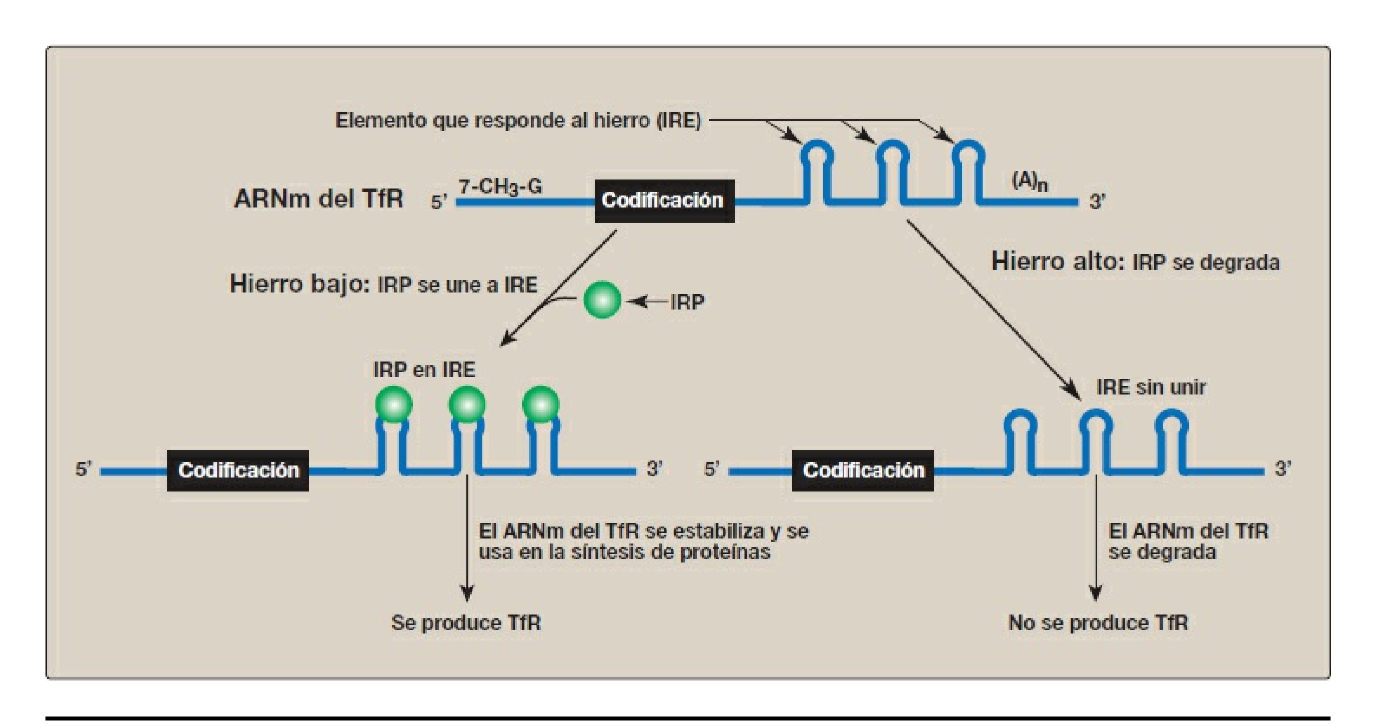


Figura 32-14 Regulación de la síntesis del receptor de transferrina (TfR). IRP, proteína reguladora del hierro. [Nota: los IRE se localizan en la UTR (región no traducida) del extremo 3' del TfR del ARNm.]

b. ARN de interferencia: el ARN de interferencia (ARNi) es un mecanismo de silenciamiento génico mediante reducción de la expresión de ARNm, ya sea por represión de la traducción o por aumento de la degradación. Se piensa que tiene un cometido clave en procesos tan fundamentales como la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. El ARNi es mediado por ARN no codificantes cortos (~22 pb) llamados microARN (miARN) originados de transcritos nucleares mucho más largos codificados en el genoma, miARN primarios (pri-miARN) que se procesan parcialmente en el núcleo para formar pre-miARN gracias a una *endonucleasa (Drosha)* y luego se transportan al citoplasma. Aquí, una *endonucleasa (Dicer)* completa el procesamiento y genera miARN de doble hebra corto. Una cadena (la hebra guía o no codificante) del miARN se une a un complejo de proteínas citosólicas conocido como complejo silenciador inducido por ARN (CSIA). La hebra guía se hibrida con una secuencia complementaria en un ARNm diana completo, lo cual acerca CSIA al ARNm. Esto puede dar por resultado la represión de la traducción del ARNm o su degradación por una *endonucleasa (Argonauta/Ago/Slicer)* del CSIA. Al parecer el factor determinante es el grado de complementariedad (fig. 32-15). El ARNi también puede ser iniciado por ARN de interferencia cortos de doble hebra (ARNic) introducidos en una célula desde fuentes exógenas. [Nota: aún es incierta la función que tienen en los vertebrados los ARNic que pueden provenir de fuentes endógenas.]

1) Tratamiento basado en ARN de interferencia: la modulación de la expresión génica por aporte de ARNic para desencadenar ARNi tiene un enorme potencial

terapéutico. El primer ensayo clínico de terapia basada en ARNi se realizó en pacientes con la forma neovascular de degeneración macular asociada a la edad (DMAE), una forma importante de ceguera del adulto. La DMAE neovascular está provocada por la superproducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) que lleva a la rápida aparición de un exceso de vasos sanguíneos detrás de la retina. Los vasos tienen fugas y nublan la vista y a menudo la destruyen por completo (motivo por el cual a la DMAE neovascular a veces se la denomina degeneración macular «húmeda»). Un ARNic concebido para actuar sobre el ARNm del VEGF y favorecer su degradación ha sido probado en ensayos clínicos. Aunque se ha llevado a cabo un esfuerzo considerable y se han destinado varios recursos al desarrollo de tratamientos a base de ARNi, sobre todo para tratar el cáncer, ninguno de los productos de los ensayos se ha comercializado. El desarrollo se ha visto dificultado por problemas de administración dirigida y estabilidad. El uso de nanovectores, tales como los liposomas, puede ser una solución. No obstante, las aplicaciones del ARNi en la investigación han aumentado enormemente.

4. **Traducción del ARNm:** también se puede regular la expresión génica al nivel de la traducción. Un mecanismo por medio del cual se regula la traducción es a través de la fosforilación del factor de iniciación de la traducción eucariota, eIF-2 (fig. 32-16). La fosforilación del eIF-2 inhibe su función y con ella la traducción en la etapa de iniciación (v. pág. 443). [Nota: la fosforilación de eIF-2 evita su reactivación por medio de la inhibición del intercambio GDP-GTP.] La fosforilación está catalizada por *cinasas* que se activan en respuesta a condiciones ambientales como la carencia de aminoácidos, el déficit del hemo en los eritroblastos, la presencia de ARN de doble hebra (infección vírica de señalización) y la acumulación de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico rugoso.

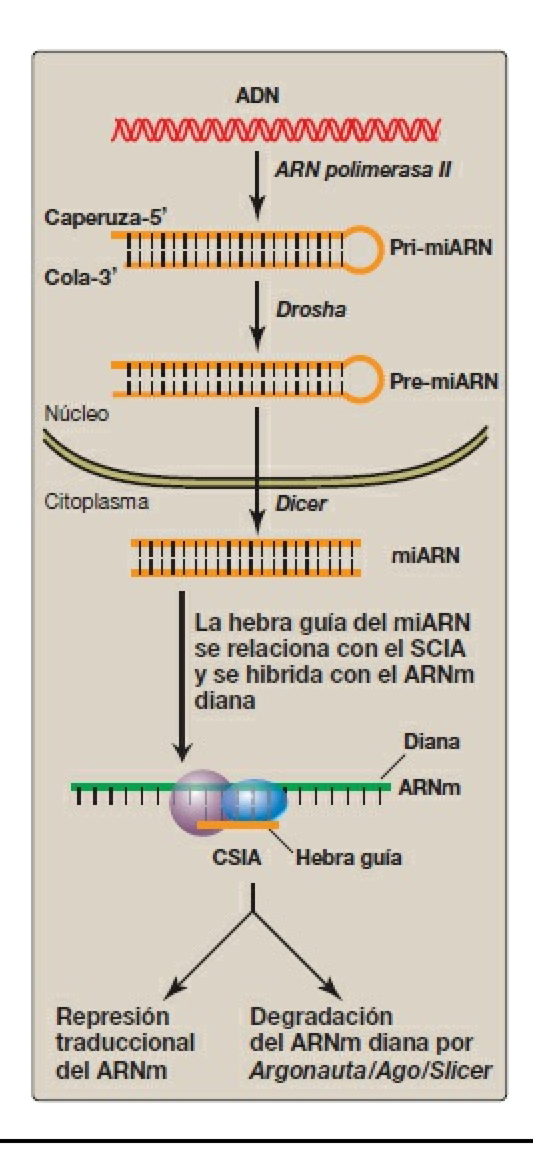


Figura 32-15 Biogénesis y acciones del miARN. [Nota: el grado de complementariedad entre el ARN mensajero (ARNm) diana y el microARN (miARN) determina el resultado final.] CSIA, complejo silenciador inducido por ARN.

D. Regulación a través de modificaciones en el ADN

La expresión génica en eucariotas también está influida por la disponibilidad de ADN para el aparato de transcripción, la cantidad de ADN y la organización del ADN. [Nota: las transiciones localizadas entre las formas B y Z del ADN (v. pág. 398) pueden afectar también a la expresión génica.]

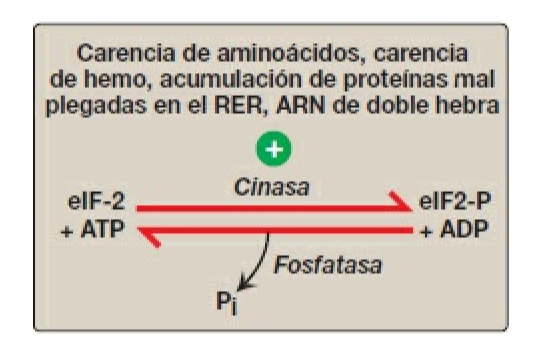


Figura 32-16 Regulación de la iniciación de la traducción en los eucariotas por fosforilación del factor de iniciación de la traducción eucariota, eIF-2. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico; RER, retículo endoplásmico rugoso.

1. **Acceso al ADN:** en eucariotas, el ADN se encuentra formando complejos con proteínas histonas y no histonas para formar la cromatina (v. pág. 409). La cromatina transcripcionalmente activa, descondensada (eucromatina), se diferencia de la forma más condensada, inactiva (heterocromatina), de varias formas. La cromatina activa contiene las proteínas histonas que han sido modificadas covalentemente en sus extremos amino-terminal por acetilación o fosforilación (v. pág. 422 para más detalles sobre la acetilación/desacetilación de las histonas por las enzimas *histona acetiltransferasas* e *histona desacetilasas*). Tales modificaciones disminuyen la carga positiva de estas proteínas básicas y como consecuencia disminuye la fuerza de su asociación con el ADN cargado negativamente. Esto relaja el nucleosoma (v. pág. 409) y permite que los factores de transcripción accedan a regiones específicas del ADN. Los nucleosomas también pueden recolocarse a través de un proceso que requiere ATP y recibe el nombre de remodelación de la cromatina. Otra diferencia entre la cromatina transcripcionalmente activa y la cromatina inactiva es el grado de metilación de las bases de citosina en las regiones ricas en CG (islas de CpG), en la región promotora de muchos genes. La metilación se realiza por medio de las *metiltransferasas* que utilizan S-adenosilmetionina como dador de metilos (fig. 32-17). Los genes transcripcionalmente activos son menos metilados (hipometilados) que sus homólogos inactivos, lo que parece indicar que la hipermetilación de ADN silencia la expresión génica. [Nota: la modificación de histonas y la metilación del ADN son epigenéticas. Se trata de cambios heredables en el ADN que alteran la expresión de los genes sin alterar la secuencia de bases.]
2. **Cantidad de ADN:** un cambio hacia arriba o hacia abajo en el número de copias de un gen puede afectar a la cantidad producida del producto del gen. El aumento en el número de copias (amplificación génica) ha contribuido a aumentar la complejidad genómica y sigue siendo un proceso de desarrollo normal en ciertas especies diferentes de los mamíferos. En mamíferos, sin embargo, se observa amplificación génica en algunas enfermedades y en respuesta a quimioterápicos concretos como el metotrexato, un inhibidor de la enzima *dihidrofolato reductasa (DHFR),* necesaria

para la síntesis del trifosfato de timidina (TTP) en la ruta biosintética de las pirimidinas (v. pág. 304). El TTP es esencial para la síntesis del ADN. La amplificación génica provoca un aumento en el número de genes de la *DHFR* y un aumento de la resistencia al fármaco, lo que permite la producción del TTP.

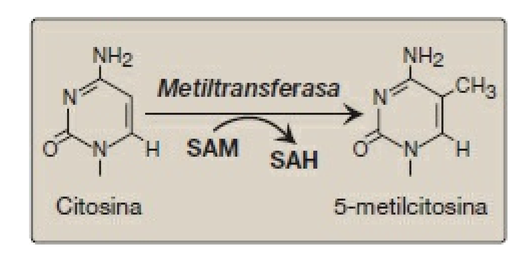


Figura 32-17 Metilación de la citosina en el ADN eucariota. SAH, S-adenosilhomocisteína; SAM, S-adenosilmetionina.

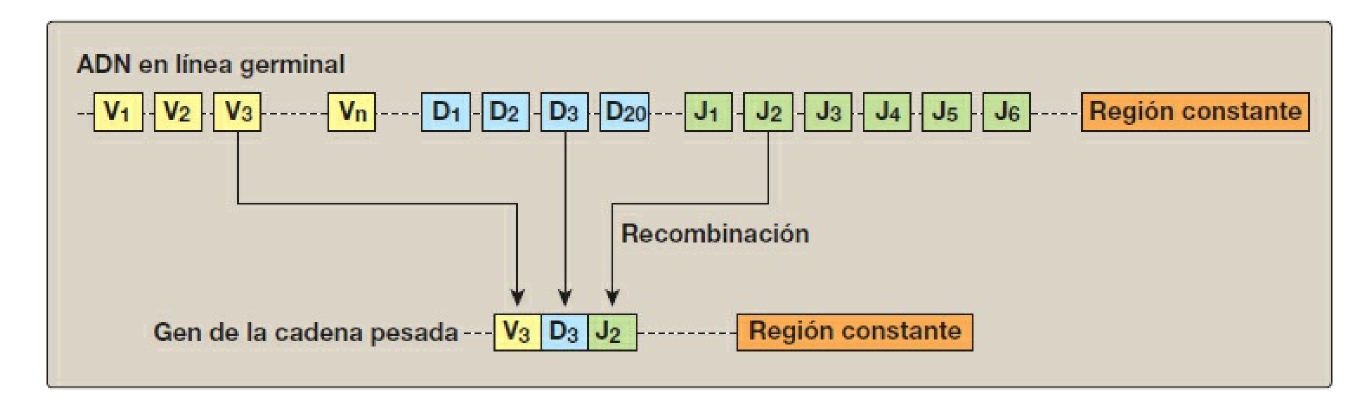


Figura 32-18 Reorganización del ADN en la generación de las inmunoglobulinas. D, diversidad; J, unión; V, variable.

3. **Organización del ADN:** el proceso mediante el cual los linfocitos B producen las inmunoglobulinas (anticuerpos) implica reorganizaciones permanentes en el ADN de esas células. Las inmunoglobulinas (p. ej., la IgG) están constituidas por dos cadenas ligeras y dos pesadas; cada cadena contiene regiones de secuencias de aminoácidos variables y constantes. La región variable es el resultado de la recombinación somática de segmentos dentro de los genes de las cadenas ligeras y pesadas. Durante el desarrollo del linfocito B se produce una reorganización que reúne segmentos del gen de variable único (V), diversidad (D) y unión (J) para formar una región variable única (fig. 32-18). Este proceso permite la generación de 10^9-10^{11} inmunoglobulinas diferentes a partir de un solo gen, lo que proporciona la diversidad necesaria para el reconocimiento de un número considerable de antígenos. [Nota: el cambio de las inmunoglobulinas de la forma ligada a membrana a la forma segregada implica la elección del sitio de poli-A (v. pág. 426).]

4. **Elementos móviles del ADN:** los transposones (Tn) son segmentos móviles del ADN que se mueven de una manera esencialmente aleatoria de un sitio a otro del

mismo cromosoma o de uno diferente. El movimiento está mediado por la *transposasa,* una enzima codificada por el mismo Tn. El movimiento puede ser directo, en el que la *transposasa* corta e inserta el Tn en un sitio nuevo, o replicativo, en el que el Tn se copia y la copia se inserta en otra parte mientras el original sigue ocupando su lugar. En los eucariotas, los seres humanos inclusive, la transposición replicativa incluye con frecuencia un intermedio de ARN, en cuyo caso el Tn se denomina retrotransposón (v. pág. 408). La transposición ha contribuido a la variación estructural en el genoma, pero también tiene el potencial de alterar la expresión génica e incluso de causar enfermedades. Aunque la gran mayoría de los retrotransposones del genoma humano han perdido la capacidad de moverse, algunos siguen siendo activos. Se piensa que la transposición es la base de algunos casos raros de hemofilia A y de distrofia muscular de Duchenne. [Nota: el problema cada vez mayor de bacterias resistentes a los antibióticos es una consecuencia, al menos en parte, del intercambio de plásmidos entre las células bacterianas. Si los plásmidos contienen los Tn que llevan genes de resistencia a los antibióticos, las bacterias receptoras ganan resistencia a uno o más fármacos antimicrobianos.]

V. RESUMEN DEL CAPÍTULO

La expresión génica provoca la producción de un producto funcional del gen (ARN o proteína) a través de los procesos de replicación, transcripción y traducción (fig. 32-19). Los **genes** pueden ser **constitutivos** (genes que se expresan siempre, de mantenimiento) o **regulados** (se expresan solamente bajo ciertas condiciones en todas las células o en un subtipo de células). La capacidad para **expresar (regulación positiva)** o para **reprimir (regulación negativa)** adecuadamente los genes es esencial en todos los organismos. La **regulación** de la expresión génica tiene lugar principalmente a nivel de la **transcripción** tanto en **procariotas** como en **eucariotas,** y está mediada por la **unión** de **proteínas de acción en *trans* a elementos reguladores de acción en *cis* en el ADN.** En los **eucariotas,** la regulación también tiene lugar a través de **modificaciones en el ADN,** así como a través de **procesos postranscripcionales** y **postraduccionales.** En **procariotas** como *E. coli,* la regulación coordinada de los genes cuyos productos proteicos son necesarios para un determinado proceso se alcanza a través de los **operones** (grupos de genes organizados secuencialmente en el cromosoma junto con los elementos reguladores que determinan su transcripción). El **operón lac** contiene los genes estructurales *Z, Y* y *A*, cuyos productos proteicos son necesarios para el catabolismo de la lactosa. Está sujeto a regulación negativa y positiva. Cuando **se dispone de glucosa,** el **operón se reprime** por la unión de la **proteína represora** (el producto del gen *lacI*) al **operador,** y de esta manera se evita la transcripción. Cuando **sólo hay lactosa,** el **operón es inducido** por un isómero de la lactosa **(alolactosa)** que se une a la proteína represora y evita que se una al operador.

Además, el **AMP cíclico se une a la proteína activadora por catabolito (CAP),** y el complejo se **une al ADN** en el **sitio CAP.** Esto **aumenta la eficacia del promotor** y da lugar a la expresión de los genes estructurales a través de la producción de un **ARN mensajero (ARNm) policistrónico.** Cuando **hay glucosa y lactosa,** la glucosa evita la formación del AMPc y la **transcripción** de estos genes es **insignificante.** El **operón trp** contiene los genes necesarios para la síntesis del triptófano (Trp) y, como el operón lac, está regulado por un **control negativo.** A diferencia del operón lac, el trp **también está regulado por atenuación,** proceso por el cual la síntesis de ARNm que escapó a la represión por Trp termina antes de completarse. En los procariotas, la **respuesta restrictiva a la carencia de aminoácidos inhibe** de manera selectiva la **transcripción** del **ARN ribosómico** y el **ARN de transferencia.** La **traducción** es también un proceso de **regulación de los genes en procariotas:** el exceso de proteínas ribosómicas se une a la secuencia de Shine-Dalgarno en su propio ARNm policistrónico y evitan la unión de los ribosomas. **La regulación génica** es **más compleja en los eucariotas. No hay operones,** pero puede conseguirse la **regulación coordinada** de la transcripción de los genes localizados en diferentes cromosomas a través de la **unión de proteínas de acción en *trans* a elementos de acción en *cis*.** En los **organismos pluricelulares,** las **hormonas** pueden **causar regulación coordinada** a través de la **unión** del **complejo receptor hormonal-hormona al ADN** (como sucede con las hormonas esteroideas) o a través de la **unión de una proteína** que se activa en **respuesta a un segundo mensajero** (como sucede con el glucagón). En cada caso, la unión al ADN está mediada a través de motivos estructurales como los **dedos de cinc.** También se observa **regulación cotranscripcional y postranscripcional** en **eucariotas,** e incluye la **elección del sitio de corte y empalme,** la **elección del sitio de poli-A,** la **corrección del ARNm** y variaciones en la **estabilidad del ARNm,** como puede verse en la síntesis del receptor de la transferrina y con el **ARN de interferencia.** La **regulación al nivel de la traducción** puede estar producida por **fosforilación e inhibición del factor de iniciación eucariota, eIF-2.** La expresión génica en los eucariotas también está influida por la disponibilidad del ADN para el aparato transcripcional, la cantidad de ADN y la organización del ADN. Los **cambios epigenéticos** en las proteínas histonas y el ADN también influyen en la expresión génica.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta.

32.1 ¿Cuál de las siguientes mutaciones dará lugar con mayor probabilidad a la expresión reducida del operón lac?

A. Cya^- (no hay producción de la adenilato ciclasa).

B. i^-(no hay producción de la proteína represora).

C. O^c (el operador no puede unirse a la proteína represora).

D. Una que altere funcionalmente el transporte de glucosa.

Respuesta correcta = A. En ausencia de glucosa, la adenilato ciclasa produce el AMP cíclico, que forma un complejo con la proteína activadora por catabolito (CAP). El complejo AMPc-CAP se une al sitio CAP del ADN y hace que la ARN polimerasa se una con más eficacia al promotor del operón lac, aumentando así la expresión del operón. Con las mutaciones cya^-, no se produce la adenilato ciclasa, y de esta manera el operón no puede activarse incluso en ausencia de glucosa y en presencia de lactosa. La ausencia de una proteína represora o la reducción de la capacidad del represor para unirse al operador provoca la expresión (constante) constitutiva del operón lac.

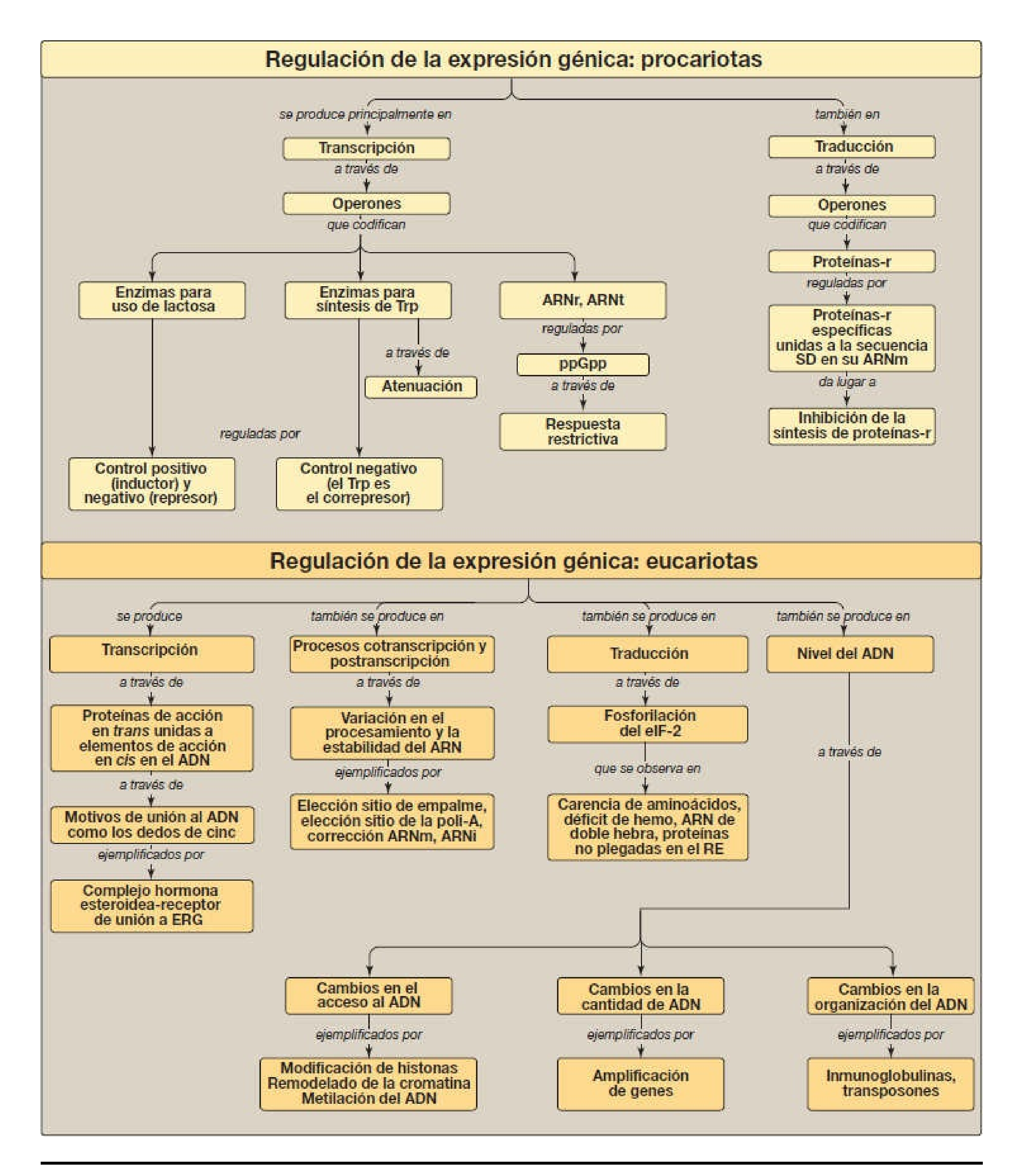


Figura 32-19 Resumen de conceptos fundamentales de la regulación de la expresión génica. ARNi, ARN de interferencia; eIF-2, factor 2 de iniciación eucariota; ERG, elemento que responde a glucocorticoides; ppGpp, guanosina fosforilada; proteína-r, proteína ribosómica; SD, secuencia de Shine-Dalgarno.

32.2 ¿Cuál de las siguientes moléculas es un mejor ejemplo de acción *cis*?

A. Proteína de unión al elemento que responde al AMPc.

B. Operador.
C. Proteína represora.
D. Receptor nuclear de hormonas tiroideas.

Respuesta correcta = B. El operador forma parte del propio ADN y es por tanto de acción *cis*. La proteína de unión al elemento que responde al AMPc, la proteína represora y la receptora nuclear de hormonas tiroideas son moléculas que pasan al ADN, se unen a él e influyen en su expresión, por lo que son de acción *trans*.

32.3 ¿Cuál de las siguientes es la base para la expresión de la apoproteína B-48 específica del intestino?
A. Reorganización y pérdida del ADN.
B. Transposición del ADN.
C. Cortes y empalmes alternativos en el ARN.
D. Corrección del ARN.
E. Interferencia por ARN.

Respuesta correcta = D. La producción de apo B-48 en el intestino y de apo B-100 en el hígado es el resultado de la corrección del ARN en el intestino, donde se cambia un codón codificante a uno de parada por la desaminación postranscripcional de citosina a uracilo. La reorganización y la transposición del ADN, y la interferencia por ARN y el corte y empalme alternativo, alteran la expresión del gen, pero no son la base de la producción de la apo B-48 específica de tejido.

32.4 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con mayor probabilidad en la hemocromatosis, una enfermedad de acumulación de hierro?
A. El ARNm del receptor de transferrina (TfR) se estabiliza por medio de la unión de proteínas reguladoras del hierro a elementos que responden al hierro situados en el extremo 3’.
B. El ARNm del receptor de transferrina no se une a proteínas reguladoras del hierro y se degrada.
C. El ARNm de la apoferritina no se une a proteínas reguladoras del hierro en el elemento que responde al hierro del extremo 5’ y es traducido.
D. El ARNm de la apoferritina se une a proteínas reguladoras del hierro y no es traducido.
E. B y C son correctas.

Respuesta correcta = E. Cuando los niveles de hierro son altos, como en la

booksmedicos.org

hemocromatosis, hay un aumento de la síntesis de la molécula de almacenamiento del hierro, la apoferritina, y reducción de la del receptor de la transferrina (TfR) que media la captación del hierro por las células. Estos efectos se deben a que las proteínas reguladoras del hierro de acción en *trans* se unen más al hierro que a los elementos que responden al hierro de acción en *cis,* y el resultado es la degradación del ARNm para el TfR y el aumento de la traducción del ARNm para la apoferritina.

32.5 Los pacientes con cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos (sensible a hormonas) pueden tratarse con tamoxifeno, que se une al receptor estrogénico del núcleo sin activarlo. ¿Cuál es la consecuencia más lógica tras la administración de tamoxifeno?

A. Aumento de la acetilación de genes sensibles a estrógenos.
B. Aumento del crecimiento celular del cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos.
C. Aumento de la producción de AMP cíclico.
D. Inhibición del operón estrogénico.
E. Inhibición de la transcripción de genes sensibles a estrógenos.

Respuesta correcta = E. El tamoxifeno compite con el estrógeno para unirse al receptor estrogénico del núcleo y es incapaz de activar el receptor, lo que impide su unión a las secuencias de ADN que regulan por aumento la expresión de genes sensibles a estrógenos. Entonces, el tamoxifeno bloquea los efectos que favorecen el crecimiento de estos genes y como resultado se inhibe el crecimiento de células mamarias cancerosas dependientes de estrógenos. La acetilación aumenta la transcripción mediante la relajación del nucleosoma. El AMPc es una señal reguladora en la que intervienen receptores de la superficie celular antes que receptores nucleares. Las células de mamíferos no tienen operones.

32.6 La región ZYA del operón lac se expresará al máximo si:

A. La concentración de AMP cíclico es baja.
B. Hay disponibilidad de glucosa y de lactosa.
C. Puede formarse la atenuación del bucle.
D. El sitio CAP está ocupado.

Respuesta correcta = D. Sólo cuando no hay glucosa, la concentración de AMP cíclico aumenta, el complejo AMPc-proteína activadora del catabolito (CAP) se une al sitio CAP y hay disponibilidad de lactosa el operón se expresa al máximo (inducido). Si hay glucosa, el operón está inactivo debido a la represión catabólica.

El operón lac no se regula por atenuación, mecanismo para disminuir la transcripción en algunos operones tales como el operón de triptófano.

32.7 La inactivación del cromosoma X es un proceso por medio del cual uno de los dos cromosomas X de las mujeres se condensa e inactiva para evitar la sobreexpresión de los genes ligados a X. ¿Qué es más probablemente cierto en relación con el grado de metilación del ADN y la acetilación de histonas en el cromosoma X inactivado?

Las citosinas de las islas CG estarían hipermetiladas y las proteínas histonas estarían desacetiladas. Ambas situaciones están asociadas a una disminución de la expresión génica y ambas son importantes para mantener la inactivación X.

Biotecnología y enfermedad humana

33

I. VISIÓN GENERAL

En el pasado, los esfuerzos por entender los genes y su expresión se han visto dificultados por el inmenso tamaño y complejidad del ácido desoxirribonucleico humano (ADN). El genoma humano contiene aproximadamente unos 3 000 millones (3×10^9) de pares de bases (pb) que codifican 20 000 a 25 000 genes localizados en 23 cromosomas en el genoma haploide. Ahora es posible determinar la secuencia de nucleótidos de largos fragmentos de ADN y se ha secuenciado el genoma humano completo. Este esfuerzo (el denominado Proyecto Genoma Humano, finalizado en 2003) fue posible gracias a diversas técnicas que han contribuido a comprender muchas enfermedades genéticas (fig. 33-1). Estas técnicas incluyen, en primer lugar, el descubrimiento de las *endonucleasas de restricción,* que permiten la segmentación de enormes moléculas de ADN en fragmentos definidos. En segundo lugar, el desarrollo de las técnicas de clonación, que proporcionan un mecanismo de amplificación de secuencias nucleotídicas específicas. Por último, la capacidad para sintetizar sondas específicas, que ha permitido la identificación y manipulación de secuencias de nucleótidos de interés. Estos enfoques experimentales y otros han permitido la identificación de secuencias de nucleótidos normales y mutantes en el ADN, y su conocimiento ha llevado al desarrollo de métodos para el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas y a algunos resultados satisfactorios en el tratamiento de pacientes con terapia génica. [Nota: también se han secuenciado los genomas de varios virus, procariotas y eucariotas no humanos.]

II. ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN

Uno de los principales obstáculos para el análisis molecular del ADN genómico es el inmenso tamaño de las moléculas implicadas. El descubrimiento de un grupo especial de enzimas bacterianas denominadas *endonucleasas de restricción* (enzimas de restricción), que digieren el ADN de doble hebra (ADNdh) en fragmentos más pequeños y más manejables, ha abierto el camino al análisis del ADN. Dado que cada enzima rompe el ADN en una secuencia de nucleótidos específica (sitio de restricción), las enzimas de restricción se utilizan experimentalmente para obtener con precisión segmentos de ADN definidos denominados fragmentos de restricción.

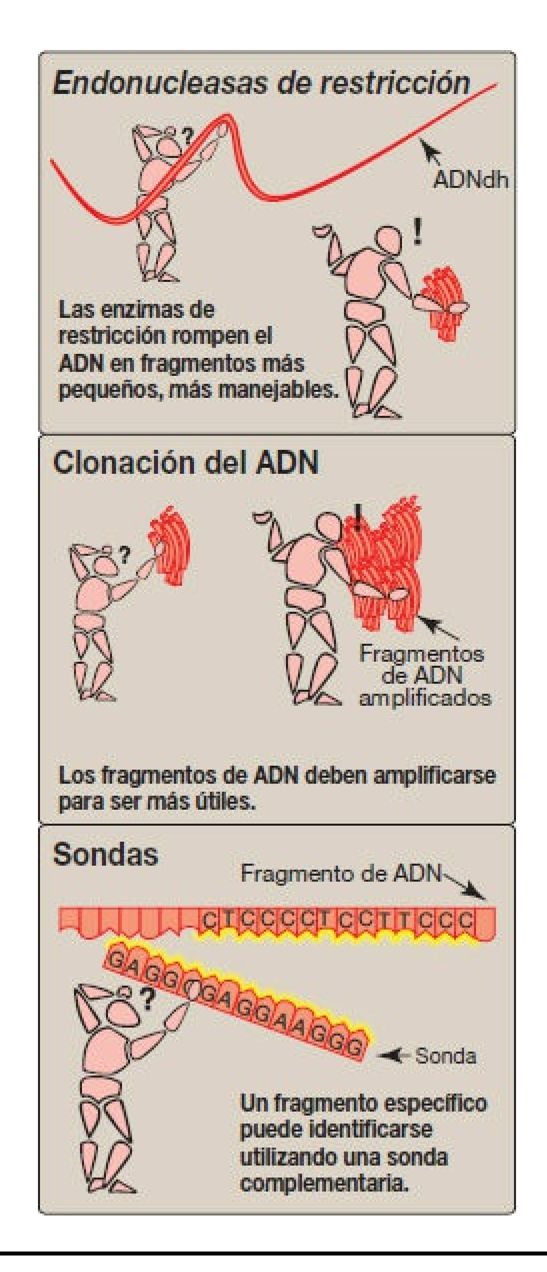


Figura 33-1 Tres técnicas que facilitan el análisis del ADN humano. ADNdh, ADN de doble hebra.

A. Especificidad de las endonucleasas de restricción

Las *endonucleasas de restricción* reconocen segmentos cortos de ADNdh (4 a 8 pb) que contienen secuencias de nucleótidos específicas. Estas secuencias, que son diferentes para cada enzima de restricción, son palíndromos, es decir, exhiben una simetría rotacional doble (fig. 33-2). Esto significa que, dentro de una región corta de la doble hélice, la secuencia de nucleótidos de ambas hebras es idéntica si ambas se leen en la dirección 5'→3'. Por consiguiente, si giramos la página de arriba abajo (es decir, 180° alrededor de su eje de simetría) la secuencia se mantiene igual.

> En bacterias, las *endonucleasas de restricción*«restringen» la expresión de ADN no bacteriano (extraño) por medio de escisión. El ADN es protegido por

metilación de bases en el sitio de restricción.

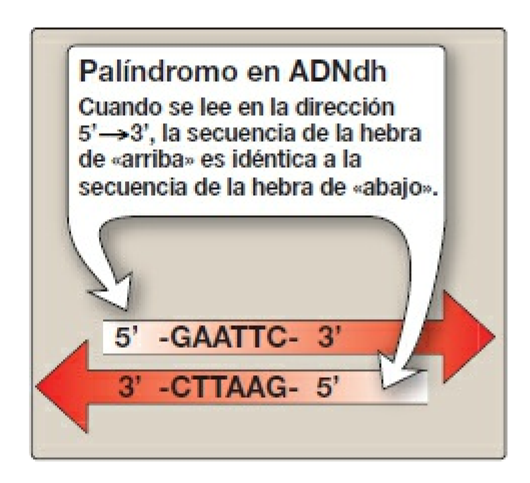


Figura 33-2 La secuencia de reconocimiento de la *endonucleasa de restricción Eco* RI muestra una simetría rotacional doble. A, adenina; ADNdh, ADN de doble hebra; C, citosina; G, guanina; T, timina.

B. Nomenclatura

Una enzima de restricción se nombra de acuerdo con el organismo en el cual se aisló. La primera letra del nombre procede del género de la bacteria. Las dos letras siguientes se toman del nombre de la especie. Una letra adicional indica el tipo de cepa y se anexa un número (romano) para indicar el orden en que se descubrió la enzima en ese organismo concreto. Por ejemplo, *Hae* III es la tercera *endonucleasa de restricción* aislada de la bacteria *Haemophilus aegyptius.*

C. Extremos «cohesivos» y «romos»

Las enzimas de restricción digieren el ADNdh produciendo un grupo 3'-hidroxilo en un extremo y un grupo 5'-fosfato en el otro. Algunas *endonucleasas de restricción,* como la *Taq* l, forman cortes escalonados que producen extremos «cohesivos» (es decir, los fragmentos de ADN resultante tienen secuencias de una sola hebra que son complementarias entre sí) tal como se muestra en la figura 33-3. Otras *endonucleasas de restricción,* como la *Hae* III, producen fragmentos con extremos «romos» que son de doble hebra y, por tanto, no forman enlaces de hidrógeno entre sí. Utilizando una enzima *ADN ligasa* (v. pág. 405), los extremos cohesivos de un fragmento de ADN de interés pueden unirse covalentemente con otros fragmentos de ADN que tengan extremos cohesivos producidos por la escisión con la misma *endonucleasa de restricción* (fig. 33-4). [Nota: una *ligasa,* codificada por el bacteriófago T4, puede unir covalentemente fragmentos con extremos romos.]

D. Sitios de restricción

Una secuencia de ADN que es reconocida y cortada por una enzima de restricción se denomina sitio de restricción. *Endonucleasas de restricción* rompen el ADNdh en fragmentos de tamaños diferentes dependiendo del tamaño de la secuencia

identificada. Por ejemplo, una enzima que reconoce una secuencia específica de 4 pb produce muchos cortes en la molécula de ADN, una cada 4^4 pb. Por el contrario, una enzima que precise una secuencia única de 6 pb produce menos cortes (uno cada 4^6 pb) y, por tanto, fragmentos más largos. Centenares de estas enzimas están disponibles comercialmente, cada una con diferentes especificidades de corte (que varían en la secuencia de nucleótidos y en la longitud de los sitios de reconocimiento).

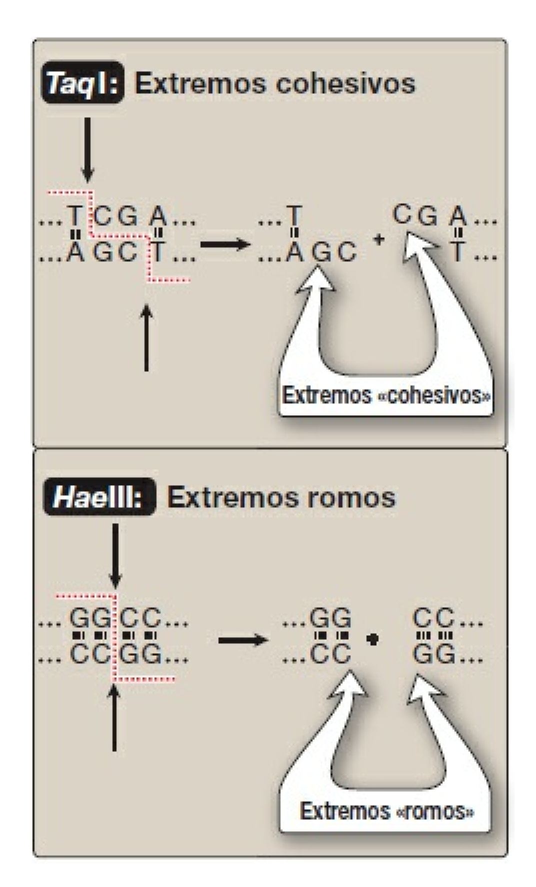


Figura 33-3 Especificidad de las *endonucleasas de restricción Taq* I y *Hae* III. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

III. CLONACIÓN DEL ADN

La introducción de una molécula de ADN extraño en una célula que se está replicando permite la clonación o amplificación (es decir, la producción de muchas copias idénticas) de ese ADN. [Nota: puede obtenerse ADN humano para la clonación a partir de sangre, saliva y tejido sólido.] En algunos casos, puede aislarse un solo fragmento de ADN y purificarse antes de su clonación. Lo más frecuente es que, para clonar una secuencia de nucleótidos de interés, primero se digiera el ADN celular total con una enzima de restricción específica, creando centenares de millares de fragmentos. Cada uno de los fragmentos de ADN resultante se une a una molécula vector de ADN (al que se denomina vector de clonación) para formar un híbrido o una molécula de ADN recombinante. Cada molécula recombinante transporta su fragmento de ADN insertado

en una célula hospedadora única (p. ej., una bacteria), donde se replica. [Nota: el proceso de introducción de ADN extraño en una célula se denomina transformación en el caso de bacterias y levaduras, transfección en los eucariotas.] A medida que se multiplica la célula hospedadora, forma un clon en el cual cada bacteria contiene copias del mismo fragmento de ADN insertado, de ahí el nombre de «clonación». El ADN clonado puede ser liberado de su vector por escisión (utilizando la *endonucleasa de restricción* adecuada) y aislado. Utilizando este mecanismo pueden producirse muchas copias idénticas del ADN de interés. [Nota: una alternativa a la amplificación por clonación biológica, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se describe en la pág. 479.]

A. Vectores

Un vector es una molécula de ADN a la cual se une el fragmento de ADN que se va a clonar. Las propiedades esenciales de un vector son: *1)* debe ser capaz de replicarse de manera autónoma dentro de una célula hospedadora, *2)* debe contener al menos una secuencia de nucleótidos específica reconocida por una *endonucleasa de restricción* y *3)* debe llevar al menos un gen que confiera la capacidad para seleccionar el vector, como un gen de resistencia a antibióticos. Los vectores utilizados habitualmente son los plásmidos y los virus.

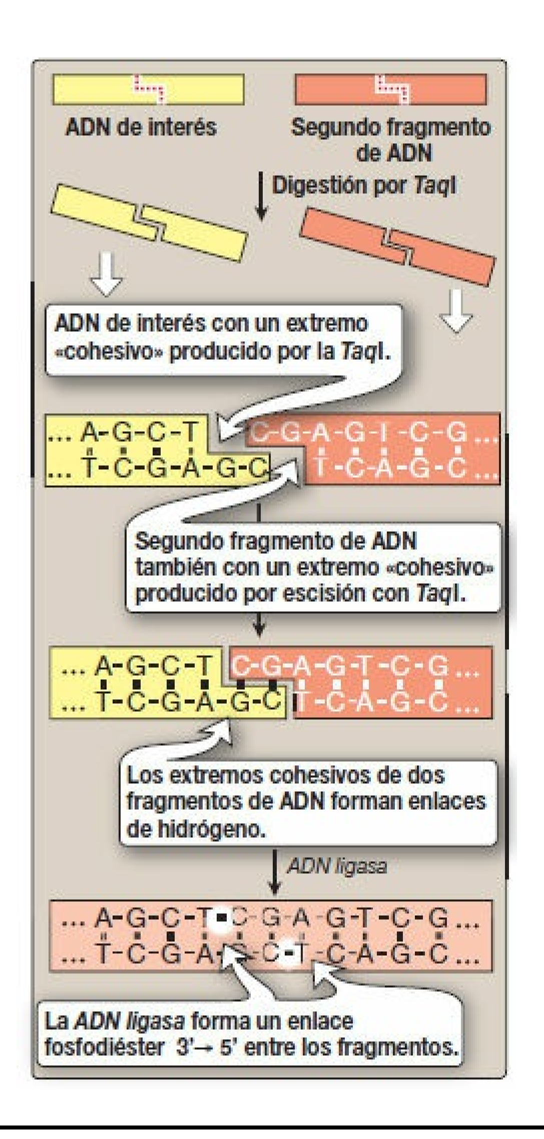


Figura 33-4 Formación de ADN recombinante a partir de fragmentos de restricción con extremos «cohesivos». A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina.

1. **Plásmidos procariotas:** los organismos procariotas típicamente contienen grandes cromosomas circulares únicos. Además, la mayoría de las especies de bacterias también contienen normalmente pequeñas moléculas circulares de ADN extracromosómico denominadas plásmidos (fig. 33-5). El ADN del plásmido se replica de manera sincronizada o no con la división cromosómica. Los plásmidos pueden llevar genes que confieren resistencia a antibióticos a la bacteria hospedadora y pueden facilitar la transferencia de información genética de una bacteria a otra. Pueden asimismo aislarse con facilidad de las células bacterianas, su ADN circular puede escindirse en sitios específicos por acción de las *endonucleasas de restricción* y puede insertarse en ellos hasta 10 kilobases (kb) de ADN extraño (cortado con la misma enzima de restricción). El plásmido recombinante puede introducirse en una bacteria y producir un gran número de copias del plásmido generado. Las bacterias se cultivan en presencia de antibióticos, seleccionando así las células que contienen los plásmidos híbridos, que proporcionan resistencia a los

antibióticos (fig. 33-6). Los plásmidos artificiales se establecen de manera sistemática. Un ejemplo es el pRB322 (fig. 33-5), que contiene un origen de replicación, dos genes resistentes a antibióticos y más de 40 sitios de restricción únicos. El uso de plásmidos está limitado por el tamaño del ADN que puede insertarse.

2. **Otros vectores:** el desarrollo de vectores mejorados que puedan albergar con más eficacia segmentos grandes de ADN o expresar genes viajeros en diferentes tipos de células ha contribuido a la investigación en genética molecular. Además de los plásmidos procariotas descritos antes, en la actualidad se utilizan como vectores de clonación virus naturales que infectan bacterias (p. ej., bacteriófagos λ) o células de mamíferos (p. ej., retrovirus), así como constructos artificiales como cósmidos y cromosomas artificiales bacterianos o de levaduras (BAC y YAC, respectivamente). [Nota: los BAC y YAC pueden aceptar insertos de ADN de 100 kb a 250 kb y de 200 kb a 1 000 kb, respectivamente.]

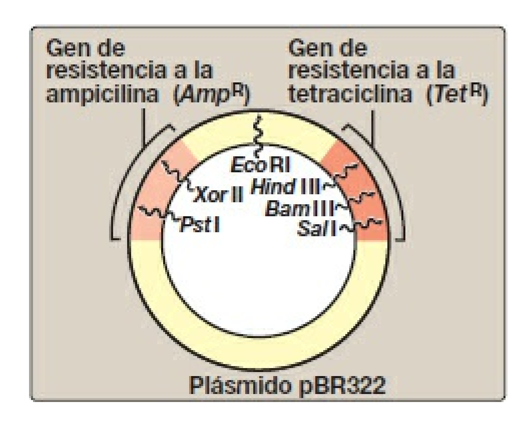


Figura 33-5 Mapa de restricción del plásmido pBR322 que indica las posiciones de sus genes de resistencia a antibióticos y 6 de los más de 40 sitios únicos identificados por *endonucleasas de restricción* específicas.

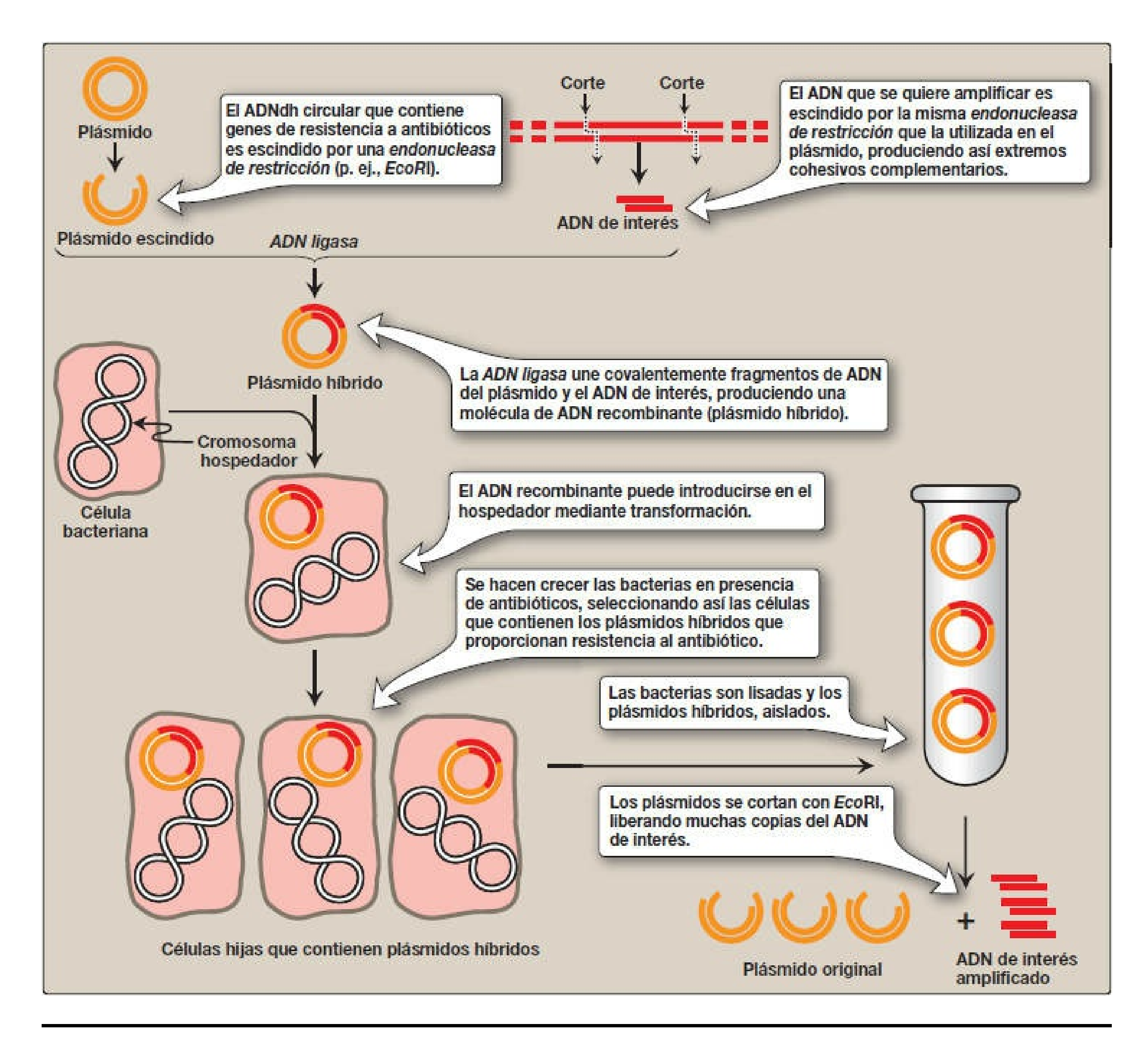


Figura 33-6 Resumen de la clonación génica. ADNdh, ADN de doble hebra.

B. Genotecas o bancos de genes

Una genoteca (banco de genes o biblioteca génica) es un conjunto de fragmentos de ADN de restricción clonados procedentes de un organismo. Comentaremos dos clases de genotecas: las genotecas genómicas y las genotecas de ADN complementario (ADNc). Las genotecas genómicas contienen idealmente una copia de cada secuencia de nucleótidos del ADN del genoma. Por el contrario, las genotecas de ADNc contienen las secuencias de ADN que sólo aparecen como moléculas de ARN mensajero (ARNm) procesadas, y éstas difieren de un tipo de célula a otro. [Nota: el ADNc carece de intrones y las regiones de control de los genes, que sí están presentes en el ADN genómico.]

1. **Genotecas genómicas:** una genoteca genómica es el conjunto de fragmentos de

ADNdh obtenidos por digestión del ADN total del organismo con una *endonucleasa de restricción* y su posterior ligadura a un vector apropiado. Las moléculas de ADN recombinante se replican dentro de la bacteria hospedadora. Así, los fragmentos de ADN amplificados representan en conjunto el genoma completo del organismo y se denominan genoteca genómica. Al margen de la enzima de restricción utilizada, existen bastantes posibilidades de que el gen de interés contenga más de un sitio de restricción reconocido por esa enzima. Si esto es así, y si se permite que la digestión avance hasta completarse, el gen de interés estará fragmentado (es decir, no estará contenido en ningún clon de la biblioteca). Para evitar este resultado indeseable se realiza una digestión parcial en la cual se limita o bien la cantidad o bien el tiempo de acción de la enzima. Así, la escisión tiene lugar en tan sólo una fracción de los sitios de restricción de cualquier molécula de ADN, y produce fragmentos de alrededor de 20 kb. Para este propósito se utilizan generalmente enzimas que cortan con mucha frecuencia (es decir, aquellas que reconocen secuencias de 4 pb), de modo que el resultado es un conjunto casi aleatorio de fragmentos. Esto asegura un elevado grado de probabilidad de que el gen que nos interesa esté contenido, intacto, en algún fragmento.

2. **Genoteca de ADN complementario:** si un gen codificante de proteína de interés se expresa a un nivel elevado en un tejido concreto, el ARNm transcrito a partir de ese gen es probable que esté presente también en concentraciones elevadas en la célula de ese tejido. Por ejemplo, el ARNm de los reticulocitos está compuesto en gran medida por moléculas que codifican para las cadenas globina α y globina β de la hemoglobina. Este ARNm puede utilizarse como plantilla para sintetizar una molécula de ADNc utilizando la enzima *transcriptasa inversa* (fig. 33-7). El ADNc resultante es por tanto una copia de doble hebra del ARNm. [Nota: la plantilla del ARNm se distingue de la de los ARN de transferencia y el ARN ribosómico por la presencia de su cola de poli-A.] El ADNc puede amplificarse mediante clonación o mediante la PCR; puede utilizarse como una sonda para localizar el gen que codificó el ARNm original (o fragmentos del gen) en mezclas que contengan muchos fragmentos no relacionados de ADN. Si el ARNm utilizado como plantilla es una mezcla de muchas especies de tamaños diferentes, el ADNc resultante será heterogéneo. Estas mezclas pueden clonarse para formar una genoteca de ADNc. Dado que el ADNc no tiene secuencias intercaladas, puede clonarse en un vector de expresión para la síntesis de proteínas eucariotas en las bacterias (fig. 33-8). Estos plásmidos especiales contienen un promotor bacteriano para la transcripción del ADNc y una secuencia de Shine-Dalgarno (SD) (v. pág. 438) que permite al ribosoma bacteriano iniciar la traducción de la molécula de ARNm resultante. El ADNc se inserta por debajo del promotor y dentro de un gen que codifica una proteína que se expresa en la bacteria (p. ej., *lacZ*; v. pág. 450), como la producida por el ARNm que contiene una secuencia SD, unos pocos codones de la proteína bacteriana y todos los codones de la proteína eucariota. Esto permite una expresión más eficaz y el resultado es la producción de una proteína de fusión. [Nota: la

insulina humana terapéutica se produce en bacterias mediante esta tecnología; sin embargo, las extensas modificaciones cotraduccionales y postraduccionales (v. pág. 443) que se requieren para la mayoría de las demás proteínas humanas (p. ej., factores de coagulación sanguínea) hacen necesario el uso de hospedadores, incluso mamíferos, eucarióticos.]

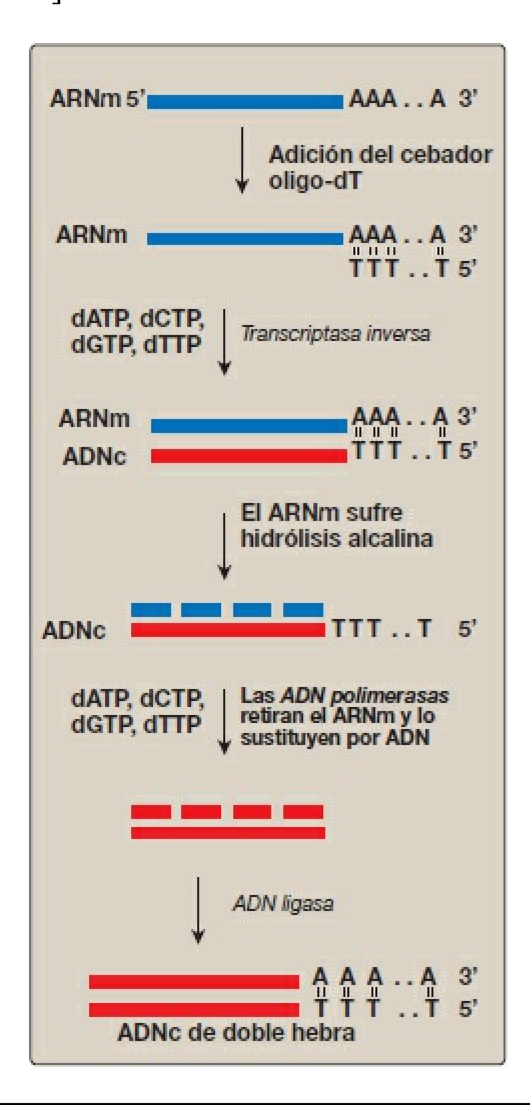


Figura 33-7 Síntesis de ADNc a partir de ARN mensajero (ARNm) utilizando *transcriptasa inversa.* Se requieren pasos adicionales (no mostrados) para clonar el ADNc. [Nota: recordar que el ADN es resistente a la hidrólisis alcalina.]

C. Secuenciación de los fragmentos de ADN clonados

Es posible determinar la secuencia de bases de los fragmentos de ADN que se han clonado. El procedimiento original para este propósito era el método didesoxi de Sanger, ilustrado en la figura 33-9. En este método, la *ADN polimerasa* utiliza el ADN de hebra simple (ADNhs) que se va a secuenciar como plantilla para la síntesis de ADN. Se añade un cebador radiactivo complementario al extremo 3' del ADN de interés junto con los 4 trifosfatos de desoxirribonucleósido (dNTP). La muestra se

divide en cuatro tubos de reacción y se añade a cada tubo una pequeña cantidad de 1 de los 4 fosfatos de didesoxirribonucleósido (ddNTP). Dado que no contiene grupo 3'-hidroxilo, la incorporación de un ddNTP induce la finalización de la elongación en ese punto. Los productos de esta reacción consisten, pues, en una mezcla de hebras de ADN de diferentes longitudes, cada una de las cuales termina en una base específica. La separación de los diversos productos de ADN por tamaño utilizando electroforesis en gel de poliacrilamida, seguida de autorradiografía, produce un patrón de bandas a partir del cual puede leerse la secuencia de bases del ADN. [Nota: cuanto más corto sea el fragmento, más lejos viaja en el gel; el fragmento más corto es el que se produjo primero (es decir, el extremo 5').] En lugar de un cebador marcado, normalmente se utiliza una mezcla de cuatro ddNTP unidos a distintos colorantes fluorescentes y en una simple reacción en tubo. [Nota: en el Proyecto Genoma Humano se utilizaron variaciones muy automatizadas de esta técnica para determinar la secuencia de bases del genoma.] Los avances en la tecnología de secuenciación, llamados de próxima generación, o de secuenciación profunda, actualmente permiten la secuenciación de elementos más grandes en menor tiempo y con mayor fidelidad y menor coste a través de la secuenciación simultánea (paralela) de muchos trozos de ADN.

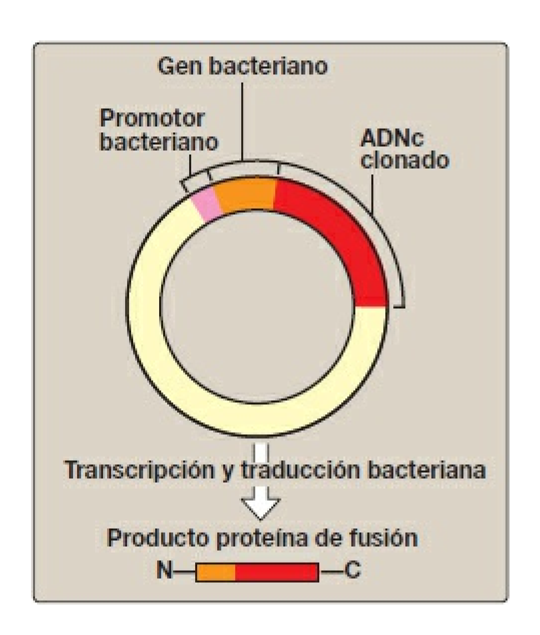


Figura 33-8 Un vector de expresión. El ADN complementario (ADNc) se inserta dentro de un gen bacteriano, por debajo de la secuencia promotora, y las secuencias para la secuencia Shine-Dalgarno del ARN mensajero, el codón de iniciación y los codones para los primeros aminoácidos de la proteína bacteriana. El producto es una proteína de fusión que contiene sólo algunos aminoácidos de la proteína bacteriana y todos los aminoácidos de la proteína codificada por el ADNc.

IV. SONDAS

La escisión de moléculas de ADN grandes mediante enzimas de restricción produce una cantidad apabullante de fragmentos. ¿Cómo puede extraerse la secuencia de ADN de

interés de la mezcla de millares o incluso millones de fragmentos de ADN irrelevante? La respuesta reside en el uso de una sonda, un fragmento corto de una sola hebra de ADN, o ARN, marcado con un isótopo radiactivo, como el ^{32}P, o con una molécula no radiactiva, como la biotina o un colorante fluorescente. La secuencia de una sonda es complementaria a la secuencia del ADN de interés, el ADN diana. Las sondas se utilizan para identificar el clon de la genoteca o la banda de gel que contiene el ADN diana, un proceso conocido como detección.

A. Hibridación de una sonda a fragmentos de ADN

La utilidad de las sondas depende del fenómeno de la hibridación (o renaturalización) en la cual una secuencia de hebra simple de un ADN diana se une a una sonda que contiene una secuencia de nucleótidos complementaria. El ADNhs, producido mediante desnaturalización alcalina del ADNdh, se une primero a un soporte sólido, como una membrana de nitrocelulosa. La inmovilización de las hebras de ADN impide que se autohibriden, pero están disponibles para hibridación con una sonda de ADN exógena de una sola hebra marcada radiactivamente. La extensión de la hibridación se mide por la retención de radiactividad en la membrana. El exceso de moléculas de sonda que no hibriden se elimina lavando la membrana.

B. Sondas oligonucleotídicas sintéticas

Si se conoce la secuencia de todo o una parte del ADN diana que se quiere aislar, pueden sintetizarse sondas oligonucleotídicas de hebra simple que sean complementarias de una pequeña región del gen de interés. Si se desconoce la secuencia del gen, puede utilizarse la secuencia de la proteína (el producto final del gen) para construir una sonda de ácidos nucleicos utilizando el código genético como guía. Debido a la degeneración del código genético, es necesario sintetizar varios oligonucleótidos. [Nota: los oligonucleótidos pueden utilizarse para detectar cambios de una sola base en la secuencia de la que son complementarios. Por el contrario, las sondas de ADNc contienen muchos millares de bases y su unión al ADN antiparalelo con un cambio en una sola base no se ve afectada.]

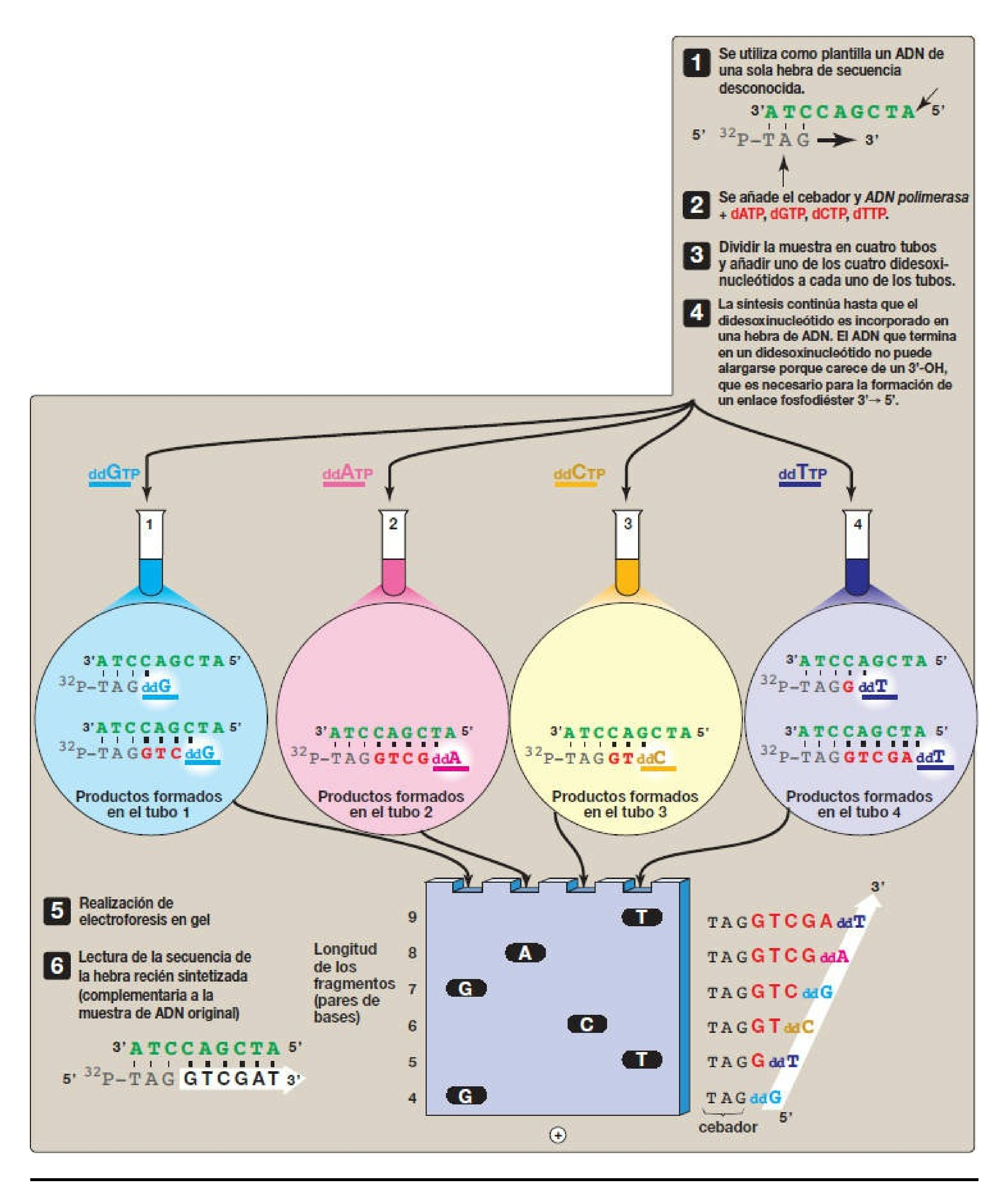


Figura 33-9 Secuenciación de ADN por el método didesoxi de Sanger. [Nota: el método original utilizaba un cebador radiomarcado. Actualmente se utilizan ddNTP marcados con colorante fluorescente.] A, adenina; C, citosina; d, desoxi; dd, didesoxi; G, guanina; T, timina.

1. **Detección de la mutación β^S-globina:** puede utilizarse una sonda de oligonucleótido específico de alelo (OEA) sintética para detectar la presencia de la

mutación drepanocítica en el gen de la globina β (fig. 33-10). El ADN, aislado de los leucocitos y amplificado, se desnaturaliza y aplica a una membrana. También se aplica a la membrana una sonda de oligonucleótido radiomarcado que es complementaria a la mutación puntual (GAG → GTG, glutamato → valina) en el codón 6 en pacientes con el gen β^S. El ADN aislado de una persona heterocigota (rasgo drepanocítico) o de un paciente homocigoto (drepanocitosis) contiene una secuencia que es complementaria a la de la sonda, y se forma un híbrido de doble hebra que puede detectarse mediante electroforesis. Por el contrario, el ADN obtenido de personas sanas no es complementario en esta posición y, por consiguiente, no forma un híbrido (v. fig. 33-10). El uso de un par de estas sondas OEA (una específica del alelo normal y otra específica del alelo mutante) permite distinguir el ADN de los tres posibles genotipos, homocigoto normal, heterocigoto y homocigoto mutante (fig. 33-11). [Nota: las sondas OEA sólo son útiles si se conocen la mutación y su sitio.]

C. Sondas biotiniladas

Dado que cada vez está resultando más cara la eliminación de los residuos radiactivos, se han desarrollado sondas no radiomarcadas. Una de las más satisfactorias se basa en la vitamina biotina (v. pág. 381), que puede unirse químicamente a los nucleótidos utilizados para sintetizar la sonda. Se eligió la biotina porque se une muy tenazmente a la avidina, una proteína fácilmente asequible contenida en la clara de huevo de gallina. La avidina puede unirse a un colorante fluorescente detectable ópticamente con gran sensibilidad, y así se hace visible un fragmento de ADN (p. ej., revelado, mediante electroforesis en gel) que se hibride con la sonda biotinilada mediante la inmersión del gel en una disolución de avidina acoplada al colorante. Después de lavar el exceso de avidina, el fragmento de ADN que esté unido a la sonda será fluorescente. [Nota: las sondas marcadas permiten la detección y localización de secuencias de ADN o ARN en preparaciones de células y tejidos, un proceso denominado hibridación *in situ* (ISH).] Si la sonda es fluorescente, la técnica se denomina FISH.]

D. Anticuerpos

Si no se dispone de información sobre la secuencia de aminoácidos que permitan guiar la síntesis de una sonda para detección directa del ADN de interés, puede identificarse indirectamente el gen clonando ADNc en un vector de expresión que permita la transcripción y traducción del ADNc. Para identificar la colonia bacteriana que produce la proteína y, por consiguiente, contiene el ADNc de interés se utiliza un anticuerpo marcado.

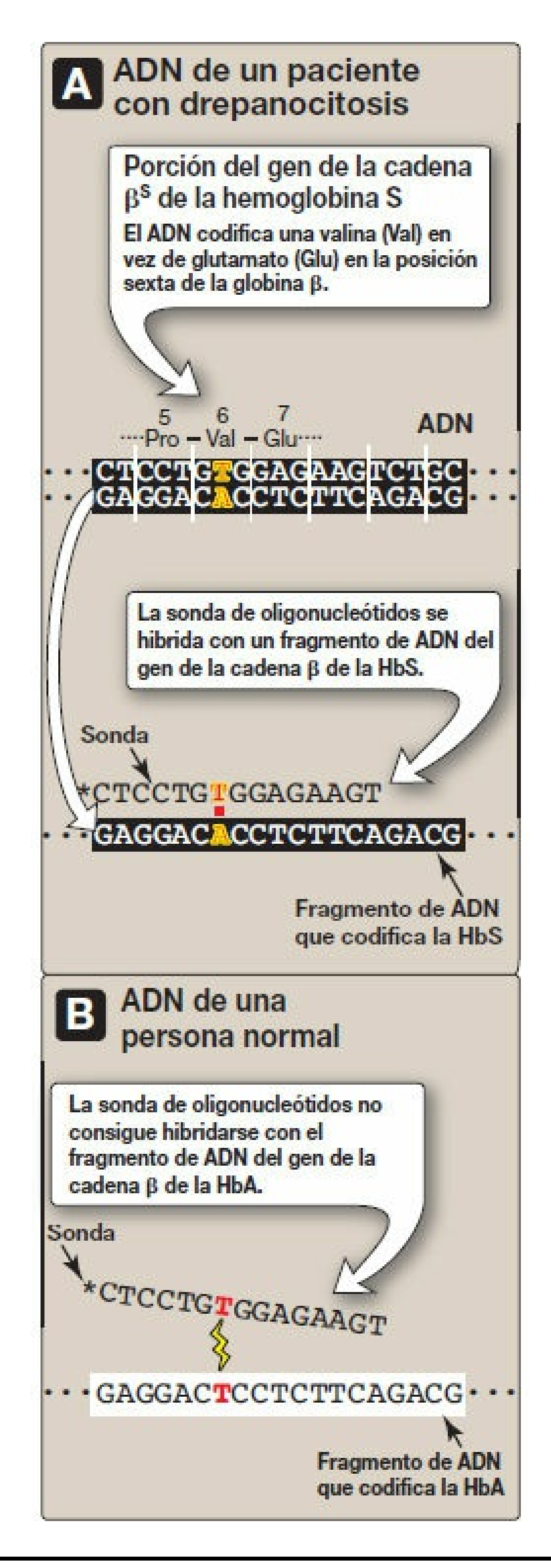


Figura 33-10 La sonda de oligonucleótidos específicos de alelos detecta el alelo S de la hemoglobina (Hb). [Nota: el asterisco (*) indica marcaje radiactivo con ^{32}P.] A, adenina; C, citosina; G, guanina; Pro, prolina; T, timina.

V. TRANSFERENCIA DE SOUTHERN

La transferencia de Southern es una técnica que combina el empleo de enzimas de

restricción, electroforesis y sondas de ADN para generar, separar y detectar fragmentos de ADN.

A. Procedimiento experimental

Este método, que debe su nombre a su inventor, Edward Southern, consta de los siguientes pasos (fig. 33-12). En primer lugar, se extrae el ADN de las células, por ejemplo, los leucocitos de un paciente. En segundo lugar, el ADN se digiere en muchos fragmentos utilizando una enzima de restricción. En tercer lugar, los fragmentos resultantes se separan en función de su tamaño por electroforesis. [Nota: dado que los fragmentos grandes se mueven más despacio que los fragmentos pequeños, pueden calcularse las longitudes de los fragmentos, normalmente expresadas en el número de pares de bases, por comparación de la posición de la banda con respecto a fragmentos estándar de tamaño conocido.] Los fragmentos de ADN del gel son desnaturalizados y transferidos *(blotted)* a una membrana de nitrocelulosa para su análisis. Si el ADN original representa el genoma completo del individuo, el producto de la digestión enzimática contiene un millón o más de fragmentos. El gen de interés se encuentra únicamente en una de esas piezas de ADN (o en unas pocas, si se fragmentó el propio gen). Si todos los segmentos de ADN se visualizaran mediante una técnica inespecífica, aparecerían como un borrón sin resolver de bandas solapadas. Para evitar esto, en la última etapa de la transferencia de Southern se utiliza una sonda para identificar los fragmentos de ADN de interés. Los patrones observados en el análisis de esta transferencia dependen a la vez de la *endonucleasa de restricción* específica y de la sonda utilizada para visualizar los fragmentos de restricción. [Nota: las variantes del método de Southern se han denominado ingeniosamente «Northern» (electroforesis de ARNm seguida de hibridación con una sonda específica) y «Western» (electroforesis de proteínas seguida de detección con un anticuerpo dirigido frente a la proteína de interés), ninguna de las cuales tiene relación con el nombre de ninguna persona ni con puntos cardinales.]

B. Detección de mutaciones

La transferencia de Southern permite detectar mutaciones en el ADN, como grandes inserciones, deleciones o reordenamientos de nucleótidos. También detecta mutaciones puntuales (sustitución de un nucleótido por otro; v. pág. 433) que causan la pérdida o ganancia de sitios de escisión. Tales mutaciones hacen que el patrón de bandas difiera de lo que se observa en un gen normal. Si el sitio de restricción se pierde, se generan fragmentos más largos. Por ejemplo, en la figura 33-12, la persona 2 carece de un sitio de restricción presente en la persona 1. De manera alternativa, la mutación puntual puede crear un nuevo sitio de escisión, con el resultado de fragmentos más cortos. [Nota: la mayor parte de las diferencias de secuencia en los sitios de restricción representan variaciones inocuas en el ADN.]

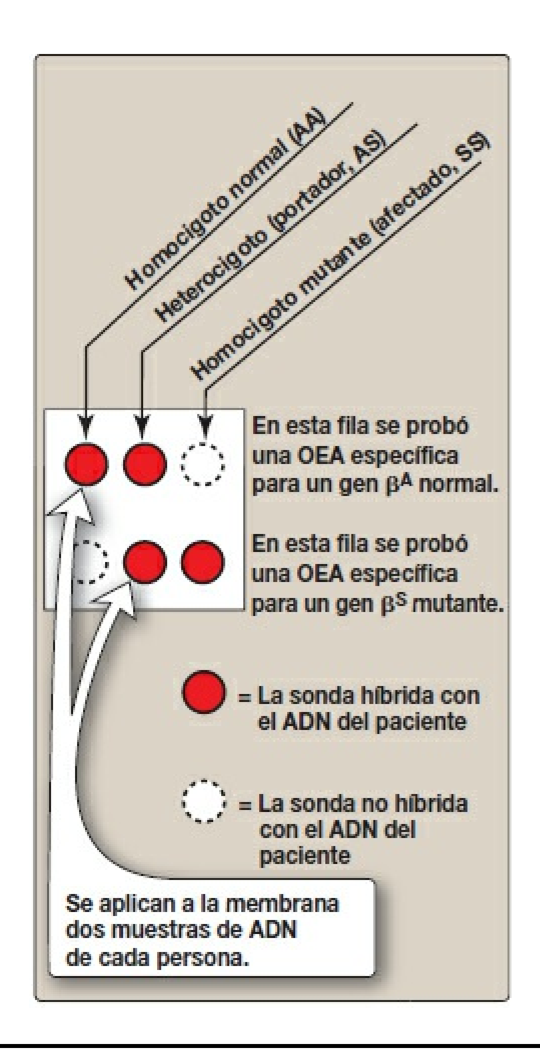


Figura 33-11 Sondas de oligonucleótidos específicos de alelo (OEA) utilizadas para detectar la mutación drepanocítica y diferenciar entre el rasgo de la enfermedad y la enfermedad.

VI. POLIMORFISMO DE LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN

Se ha calculado que los genomas de dos personas cualesquiera no emparentadas entre sí son idénticos en un 99,5 %. Con 6 000 millones de pb en el genoma humano diploide esto representa una variación de aproximadamente 30 millones de pb. Estas variaciones genómicas son el resultado de mutaciones que llevan a polimorfismos. Un polimorfismo es un cambio en el genotipo que puede no causar nigún cambio en el fenotipo o un cambio que no es perjudicial; aumenta la susceptibilidad a la enfermedad, o, raramente, provoca la enfermedad. Tradicionalmente se define como una variación de secuencia en un *locus* determinado (alelo) en más del 1 % de una población. Los polimorfismos ocurren principalmente en el 98 % del genoma que no codifica proteínas (es decir, intrones y regiones intergénicas). Un polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) es una variante genética que puede observarse cortando el ADN en fragmentos (fragmentos de restricción) con una enzima de restricción. La longitud de los fragmentos de restricción está alterada si la variante altera el ADN para crear o eliminar

un sitio de escisión de la *endonucleasa de restricción* (un sitio de restricción). El PLFR puede utilizarse para detectar variaciones genéticas humanas, por ejemplo, en presuntos padres o en el tejido fetal.

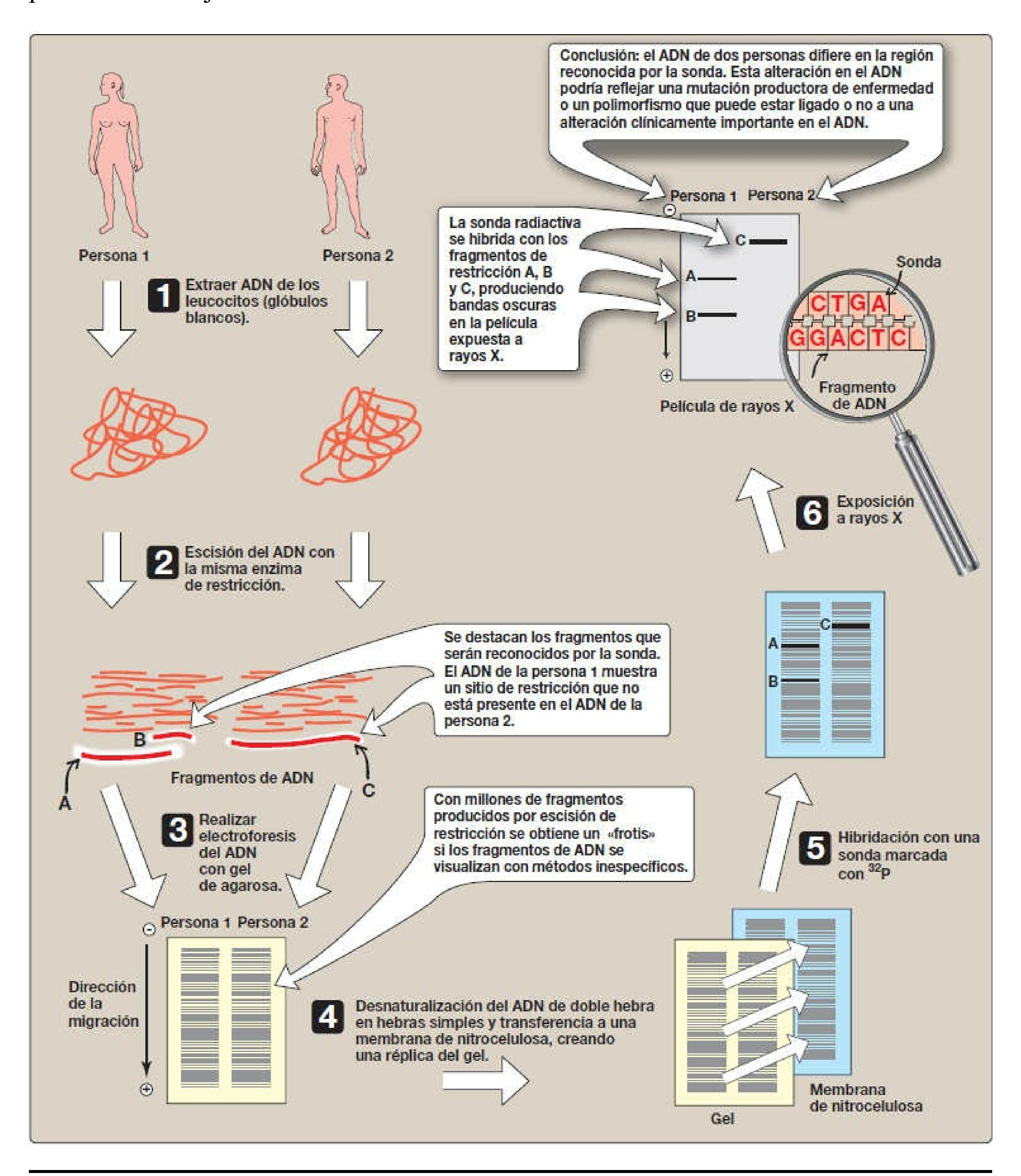


Figura 33-12 Procedimiento de transferencia de Southern. [Nota: actualmente se utilizan sondas no radiomarcadas.]

A. Variaciones del ADN que provocan polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción

Hay dos tipos de variación en el ADN que provocan a menudo PLFR: cambios de una base en la secuencia de ADN y repeticiones en tándem de las secuencias de ADN.

1. **Cambios de una base en el ADN:** alrededor del 90 % de la variación del genoma humano se produce en forma de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), es decir, sustituciones que afectan únicamente a una base (fig. 33-13). La sustitución de un nucleótido en un sitio de restricción puede hacer que el sitio sea irreconocible para una *endonucleasa de restricción* determinada. También puede crearse un nuevo sitio de restricción mediante el mismo mecanismo. En cualquier caso, la escisión por una *endonucleasa* provoca fragmentos de longitudes diferentes a la normal, que pueden detectarse mediante hibridación del ADN (v. fig. 33-12). El sitio de restricción alterado puede ser o bien el sitio de una mutación causante de enfermedad (raro) o en un sitio situado a cierta distancia de la mutación. [Nota: el HapMap, elaborado por el proyecto internacional de mapas de haplotipos, es un catálogo de SNP frecuentes en el genoma humano. Los datos se utilizan en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) para identificar aquellos alelos que influyen en la salud y la enfermedad.]
2. **Repeticiones en tándem:** también pueden surgir polimorfismos en el ADN cromosómico como consecuencia de la presencia de un número variable de repeticiones en tándem (VNTR, *variable number of tandem repeats*; v. fig. 33-14), que son secuencias cortas de ADN dispersas en el genoma y repetidas en tándem (una detrás de otra). El número de estas unidades de repetición varía de una persona a otra, pero es exclusivo para cada persona y, por consiguiente, sirve de huella molecular. La escisión con enzimas de restricción produce fragmentos cuya longitud varía en función de cuántos segmentos repetidos están contenidos en el fragmento (fig. 33-14). Se han identificado muchos *loci* VNTR diferentes que son extremadamente útiles para el análisis de identificación genética (de la huella molecular), como en los casos forenses y en los casos de paternidad. Es importante destacar que estos polimorfismos, ya sean SNP o VNTR, son simplemente marcadores, que en la mayoría de los casos no tienen efecto sobre la estructura, la función ni la velocidad de producción de ninguna proteína concreta.

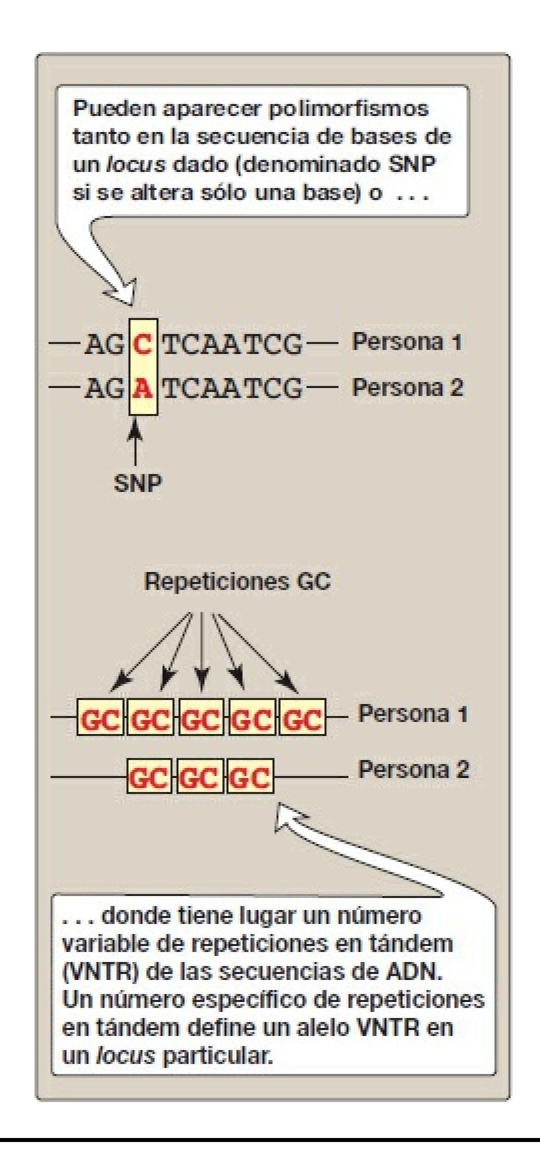


Figura 33-13 Formas comunes de polimorfismo genético. A, adenina; C, citosina; G, guanina; SNP, polimorfismo de un sólo nucleótido; T, timina.

B. Rastreo de cromosomas de los padres a la descendencia

Si el ADN de una persona ha ganado un sitio de restricción por sustitución de bases, la escisión enzimática produce al menos un fragmento añadido. A la inversa, si una mutación provoca la pérdida de un sitio de restricción, se producen menos fragmentos por escisión enzimática. Una persona que es heterocigota para un polimorfismo tiene una variación de secuencia en el ADN de un cromosoma y no la tiene en el cromosoma homólogo. En dichas personas, puede llevarse a cabo el rastreo de cada cromosoma desde el progenitor a la descendencia determinando la presencia o ausencia del polimorfismo.

C. Diagnóstico prenatal

Las familias con antecedentes de enfermedades genéticas graves, como un hijo o un pariente cercano previamente afectado, quizá deseen determinar la presencia de ese

trastorno en un feto en desarrollo. El diagnóstico prenatal, junto con la orientación genética, permite una decisión reproductiva informada si el feto está afectado.

1. **Métodos disponibles:** los métodos de diagnóstico disponibles varían en cuanto a su sensibilidad y su especificidad. La visualización del feto, por ejemplo, mediante ecografía o dispositivos de fibra óptica (fetoscopia), es útil sólo si las anomalías genéticas provocan defectos anatómicos macroscópicos (p. ej., defectos del tubo neural). La composición química del líquido amniótico también puede proporcionar pistas diagnósticas útiles. Por ejemplo, la presencia de niveles elevados de α-fetoproteína está asociada con defectos del tubo neural. Se pueden utilizar células fetales obtenidas del líquido amniótico o de una biopsia de las microvellosidades coriónicas para elaborar un cariotipo a partir del cual se evalúa la morfología de los cromosomas en metafase. La aparición de técnicas de tinción y clasificación celular permite la identificación rápida de trisomías y translocaciones que producen cromosomas extra o de longitudes anómalas. Sin embargo, el análisis molecular del ADN fetal proporciona un cuadro genético más detallado.
2. **Fuentes de ADN:** el ADN puede obtenerse de leucocitos, líquido amniótico o microvellosidades coriónicas (fig. 33-15). En el caso del líquido amniótico, solían ser necesarios cultivos celulares de 2 a 3 semanas para tener suficiente ADN para el análisis. La capacidad de amplificar ADN mediante PCR (v. pág. 479) ha acortado radicalmente el tiempo necesario para un análisis de ADN.
3. **Diagnóstico directo de la drepanocitosis utilizando PLFR:** los trastornos genéticos de la hemoglobina (Hb) son las enfermedades genéticas más frecuentes en los seres humanos. En el caso de la drepanocitosis (fig. 33-16), la mutación que provoca la enfermedad es en realidad la misma que la mutación que da lugar al polimorfismo. La detección directa por PLFR de enfermedades que se producen como consecuencia de mutaciones puntuales está en la actualidad limitada a unas pocas enfermedades genéticas.

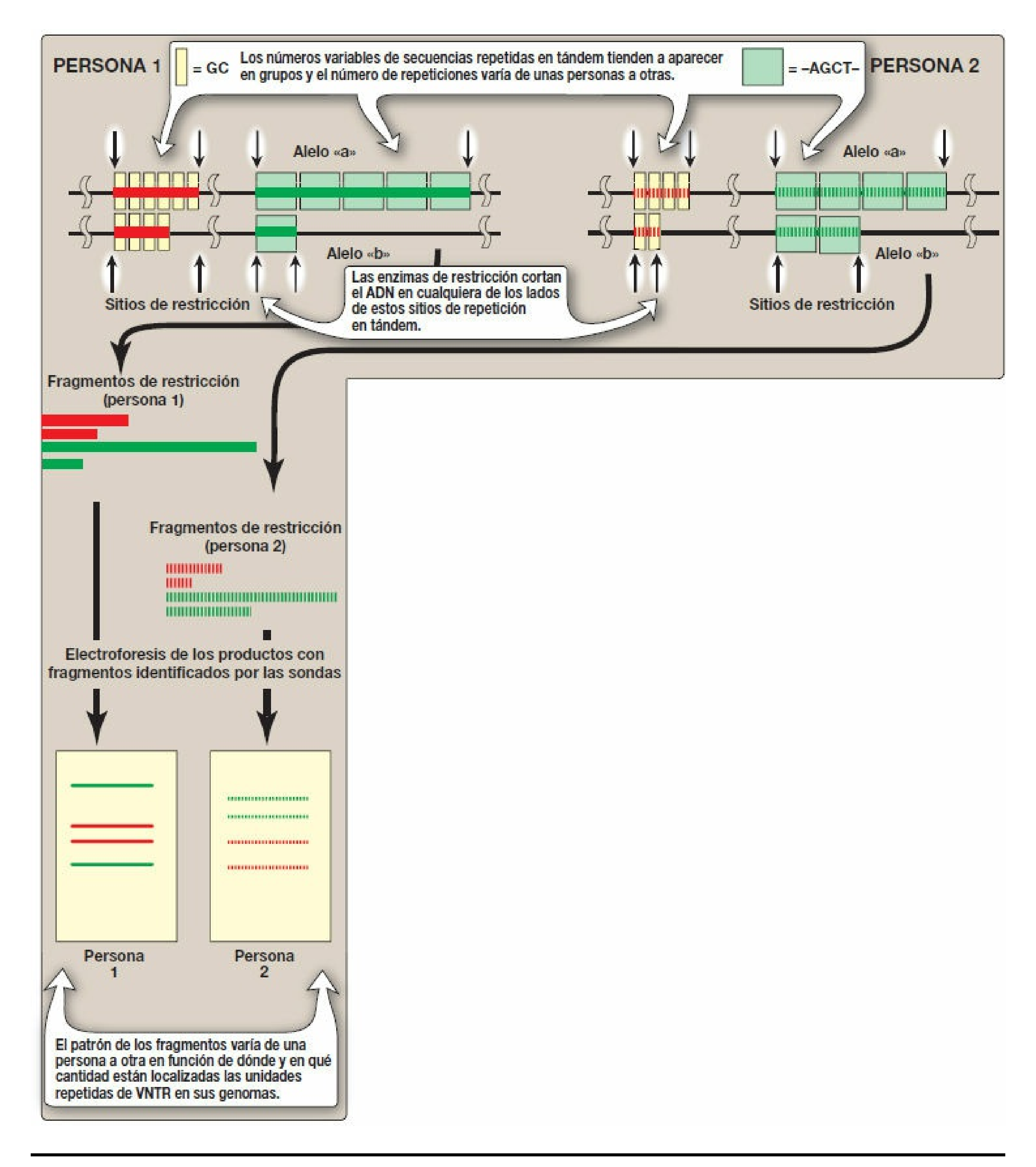


Figura 33-14 Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción de un número variable de repeticiones en tándem (VNTR). Para cada persona, se muestra un par de cromosomas homólogos.

a. **Esfuerzos iniciales para diagnosticar la drepanocitosis:** en el pasado, el diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías requería la determinación de la cantidad y las clases de Hb sintetizadas en eritrocitos obtenidos de la sangre fetal. Sin embargo, los procedimientos cruentos necesarios para obtener sangre fetal

tienen una elevada tasa de mortalidad (aproximadamente el 5 %) y el diagnóstico no puede llevarse a cabo hasta el final del segundo trimestre de embarazo, cuando empieza a producirse la HbS.

b. **Análisis del PLFR:** la anemia drepanocítica es un ejemplo de enfermedad genética causada por una mutación puntual (v. pág. 35). La secuencia alterada por la mutación elimina el sitio de reconocimiento de la *endonucleasa de restricción Mst* II: CCTNAGG (donde N es cualquier nucleótido; v. fig. 33-16). Por tanto, la mutación de A a T en el codón 6 del gen de la β^S-globina elimina un sitio de escisión para la enzima. El ADN normal digerido con *Mst* II produce un fragmento de 1,15 kb, mientras que el gen β^S genera un fragmento de 1,35 kb como consecuencia de la pérdida de un sitio de escisión *Mst* II. Se ha demostrado la utilidad de las técnicas diagnósticas que permiten analizar el ADN fetal de las células amnióticas o de muestras de microvellosidades coriónicas, en vez de la sangre fetal, porque proporcionan una detección precoz, segura, de la anemia drepanocítica, además de otras enfermedades genéticas. [Nota: los trastornos genéticos causados por inserciones o deleciones entre dos sitios de restricción, en lugar de por la creación o pérdida de sitios de escisión, también mostrarán PLFR.]

4. **Diagnóstico prenatal indirecto de la fenilcetonuria utilizando PLFR:** el gen de la *fenilalanina hidroxilasa (PAH),* deficitaria en la fenilcetonuria (PCU; v. pág. 270), está localizado en el cromosoma 12. Abarca alrededor de 90 kb del ADN genómico y contiene 13 exones separados por intrones (fig. 33-17; v. pág. 426 para una descripción de los exones y los intrones). Las mutaciones en este gen normalmente no afectan directamente a ningún sitio de reconocimiento de *endonucleasas de restricción*. Para establecer un protocolo diagnóstico de esta enfermedad genética hay que analizar el ADN de los miembros de la familia de la persona afectada. La clave es identificar marcadores (PLFR) que estén muy ligados al rasgo de la enfermedad. Una vez identificados estos marcadores, puede utilizarse el análisis de los PLFR para llevar a cabo el diagnóstico prenatal.

a. **Identificación del gen:** la presencia del gen mutante puede determinarse identificando el marcador del polimorfismo si se satisfacen dos condiciones. En primer lugar, si el polimorfismo está estrechamente ligado a una mutación productora de enfermedad puede rastrearse el gen defectuoso mediante detección del PLFR. Por ejemplo, si se examina el ADN de una familia que es portadora de un gen causante de una enfermedad mediante rotura por enzima de restricción y transferencia de Southern, a veces es posible encontrar un PLFR que está uniformemente asociado con ese gen (es decir, muestran un ligamiento próximo y se coheredan). Es posible, pues, rastrear la herencia del gen dentro de una familia sin conocer la naturaleza del defecto genético o su localización precisa en el genoma. [Nota: el polimorfismo puede conocerse a partir del estudio de otras familias con la enfermedad; también puede descubrirse que es exclusivo de la

familia que se está investigando.] En segundo lugar, para los trastornos autosómicos recesivos, como la FCU, la presencia de una persona afectada en la familia ayudaría al diagnóstico. Esta persona tendría la mutación en los dos cromosomas, lo que permitiría la identificación del PLFR asociado al trastorno genético.

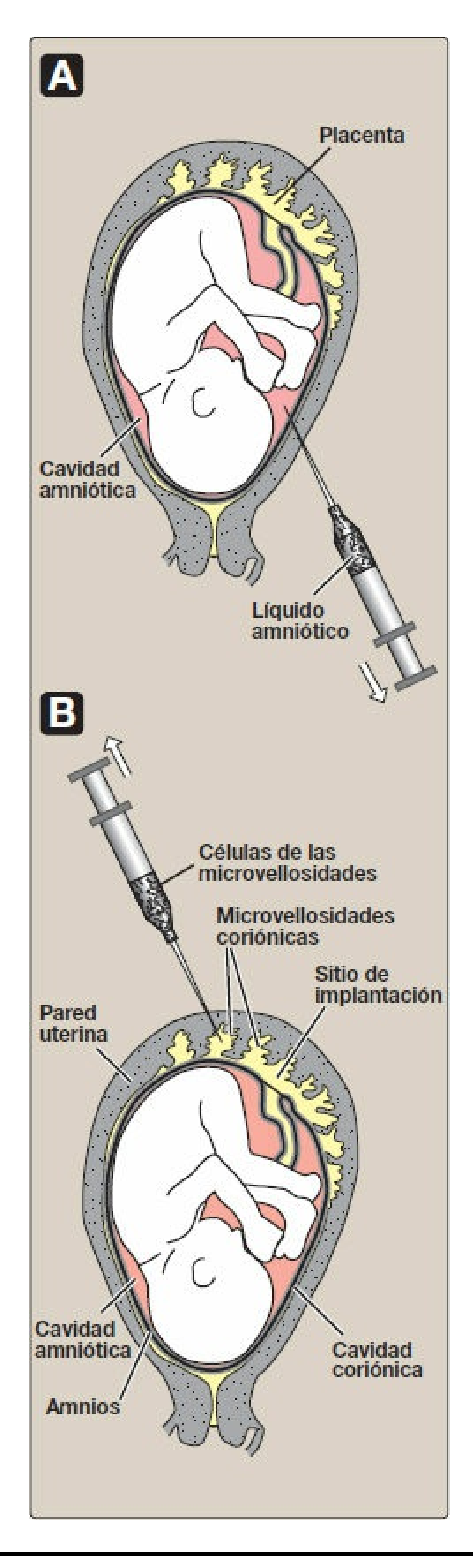


Figura 33-15 Muestreo de células fetales. **A.** Líquido amniótico. **B.** Microvellosidades coriónicas.

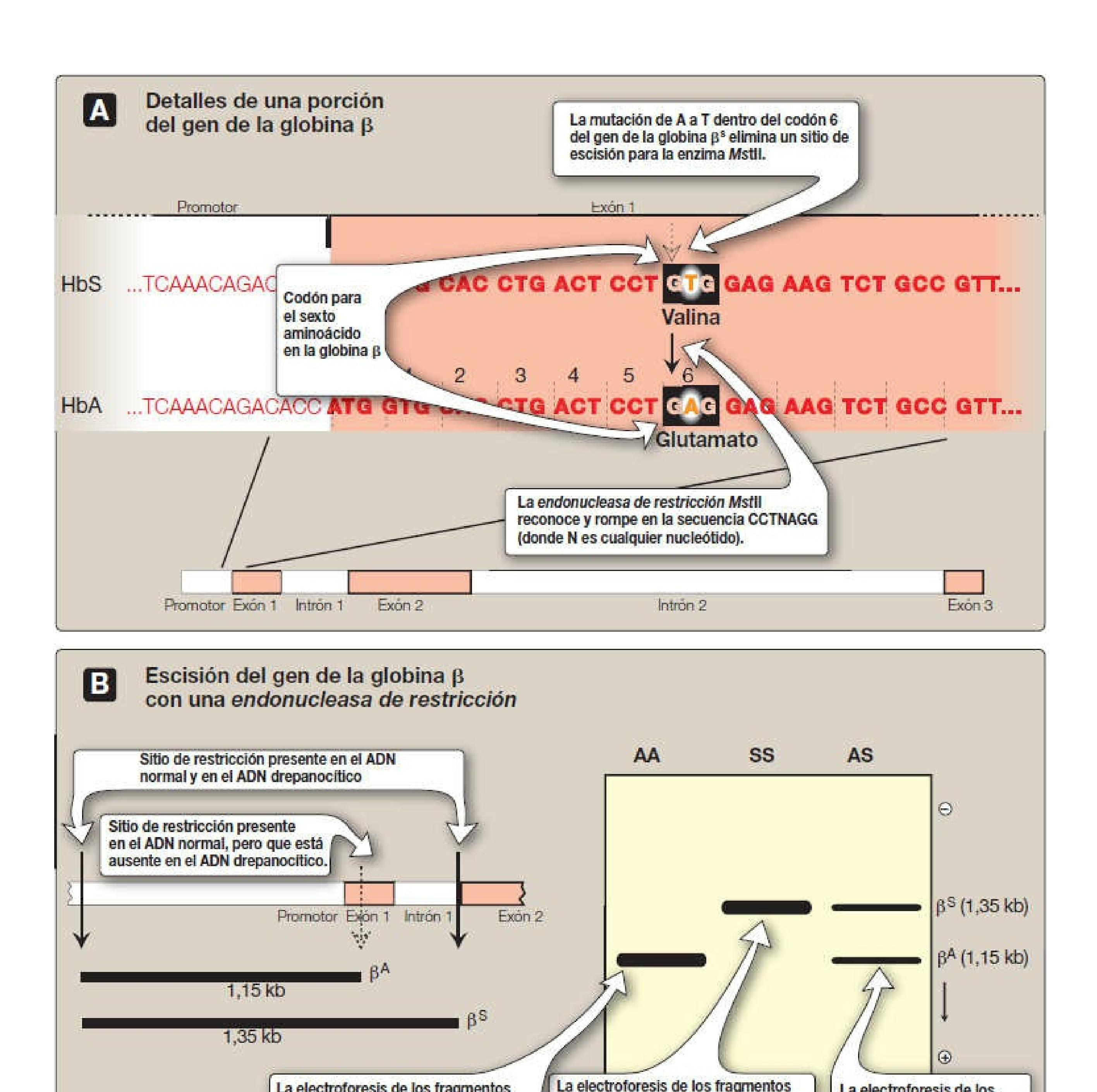


Figura 33-16 Detección de la mutación β^S-globina. Hb, hemoglobina; kb, kilobase (1 kb = 1 000 pares de bases en el ADN de doble hebra.

b. Análisis del PLFR: la presencia de genes anómalos de la *PAH* puede demostrarse utilizando polimorfismos de ADN como marcadores para distinguir entre genes normales y genes mutantes. Por ejemplo, en la figura 33-18 se muestra un patrón típico obtenido al escindir con una enzima de restricción

apropiada el ADN de los leucocitos de una familia y someterlo a electroforesis. Las flechas verticales representan los sitios de escisión para la enzima de restricción utilizada. La presencia de un sitio polimórfico crea un fragmento «b» en la autorradiografía (después de hibridación con una sonda *PAH*-ADNc marcada), mientras que la ausencia de este sitio produce sólo el fragmento «a». Nótese que el sujeto II-2 demuestra que el polimorfismo, que se pone de manifiesto por la presencia del fragmento «b», está asociado con el gen mutante. Por consiguiente, en esta familia concreta, la aparición del fragmento «b» corresponde a la presencia de un sitio polimórfico que marca el gen *PAH* anómalo. La ausencia de fragmento «b» corresponde a tener únicamente el gen normal. En la figura 33-18, el examen del ADN fetal demuestra que el feto ha heredado dos genes anómalos de sus progenitores y que, por consiguiente, tiene FCU.

c. **Valor de las pruebas de ADN:** la detección selectiva basada en el ADN es útil no sólo para determinar si un feto nonato está afectado de FCU, sino también para detectar portadores del gen mutado para ayudar en la planificación familiar. [Nota: la FCU también puede tratarse con restricción alimentaria de fenilalanina. El diagnóstico precoz es esencial para prevenir la afectación neurológica grave en los sujetos afectados.]

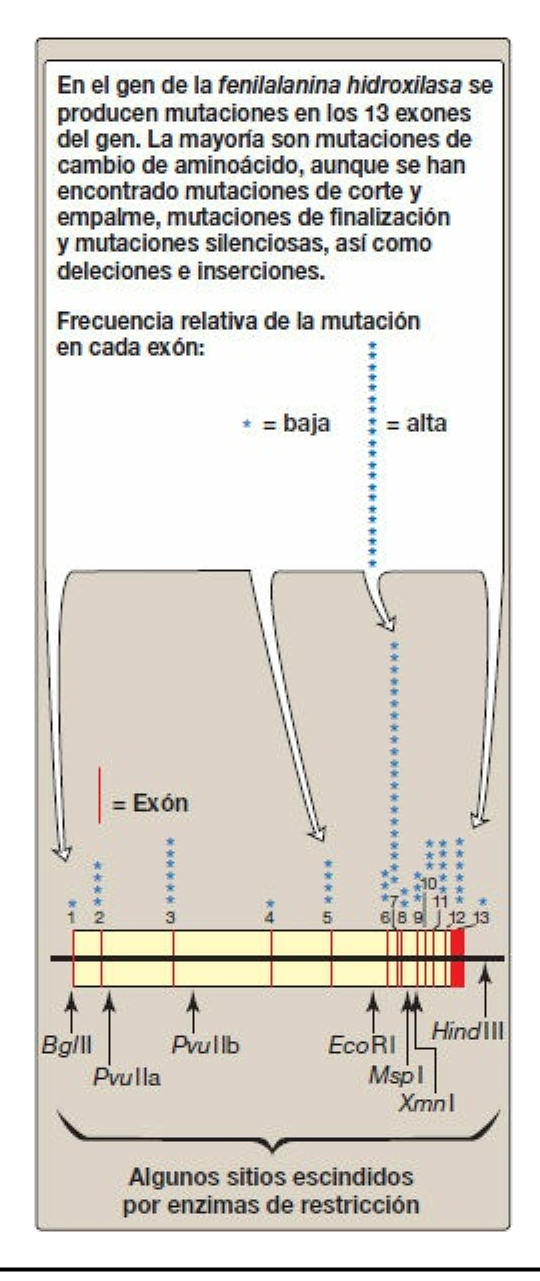


Figura 33-17 Gen de la *fenilalanina hidroxilasa* que muestra 13 exones, sitios de restricción y algunas de las mutaciones que provocan la fenilcetonuria.

VII. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La PCR es un método para la amplificación en tubo de ensayo de una secuencia seleccionada de ADN que no depende del método de clonación biológico descrito en la página 466. La PCR permite la síntesis de millones de copias de una secuencia de nucleótidos específica en pocas horas; puede amplificar la secuencia aun cuando la secuencia de interés constituya menos de una parte en un millón de la muestra inicial total. El método puede utilizarse para amplificar secuencias de ADN de cualquier fuente, bacteriana, vírica, vegetal o animal. Las etapas de la PCR se resumen en las figuras 33-19 y 33-20.

A. Etapas de la reacción en cadena de la polimerasa

La PCR utiliza la *ADN polimerasa* para amplificar repetidamente porciones ADN genómico o complementario. Cada ciclo de amplificación duplica la cantidad de ADN de la muestra, lo que provoca un aumento exponencial (2^n, donde n = número de ciclos) del ADN con ciclos repetidos de amplificación. A continuación pueden separarse, por electroforesis en gel, los productos del ADN amplificado detectados mediante hibridación Southern y secuenciarse.

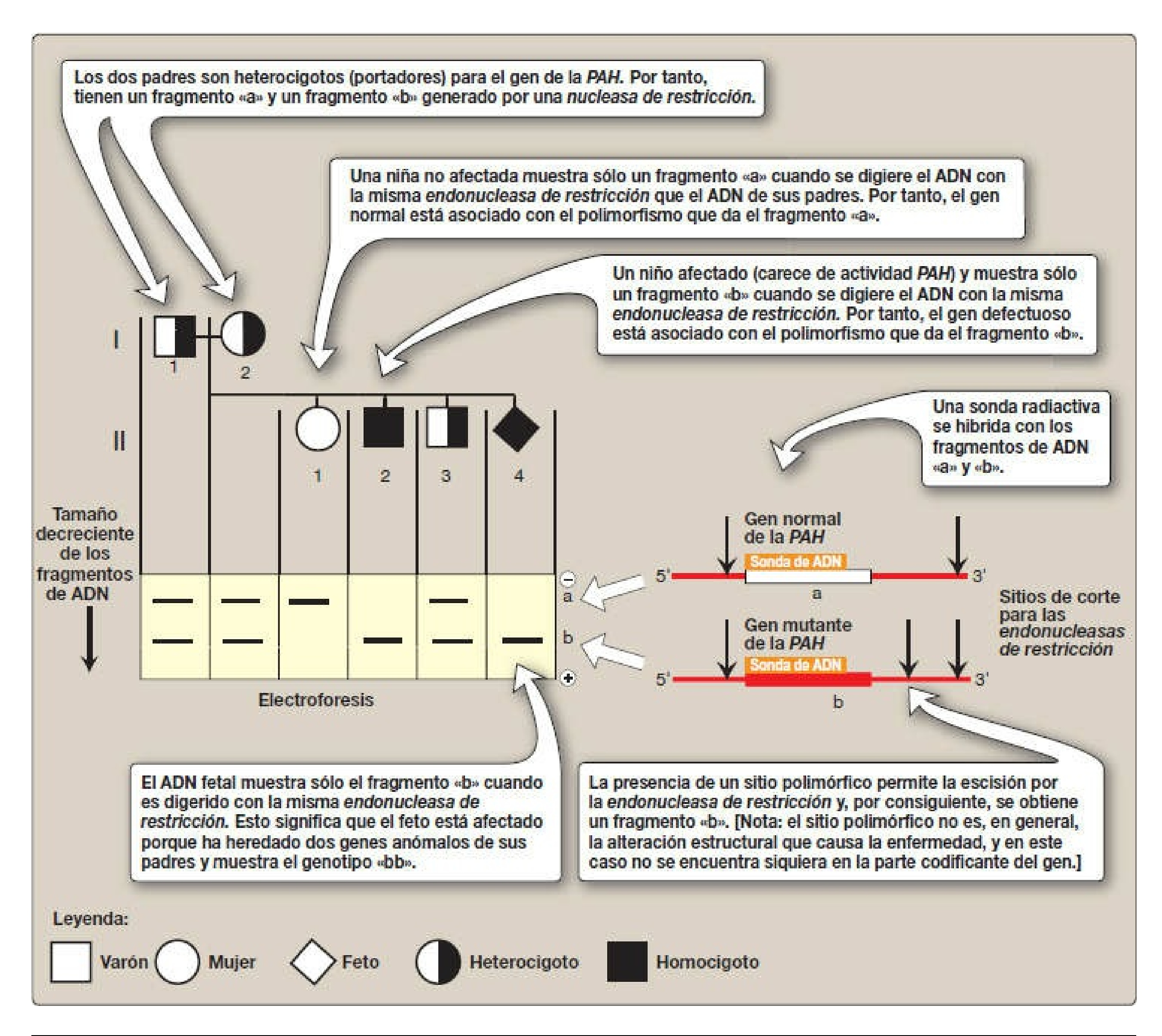


Figura 33-18 Análisis del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción en una familia con un niño afectado de fenilcetonuria, una enfermedad autosómica recesiva. Se desconoce el defecto molecular en el gen de la *fenilalanina hidroxilasa (PAH)* en la familia. La familia quería saber si el embarazo actual estaría afectado por fenilcetonuria.

1. **Construcción del cebador:** en el método de la PCR no es necesario conocer la secuencia de nucleótidos del ADN deseado. Sin embargo, es necesario conocer la

secuencia de nucleótidos de segmentos cortos situados a cada lado del ADN deseado. Estos fragmentos, denominados secuencias flanqueantes, flanquean la secuencia de ADN de interés. Las secuencias de nucleótidos de las regiones flanqueantes se utilizan para construir dos oligonucleótidos de hebra simple, normalmente de 20-35 nucleótidos de longitud, que son complementarias de las respectivas secuencias flanqueantes. El extremo 3'-hidroxilo de cada oligonucleótido apunta hacia la secuencia de interés (v. fig. 33-19). Estos oligonucleótidos sintéticos funcionan como cebadores en las reacciones de PCR.

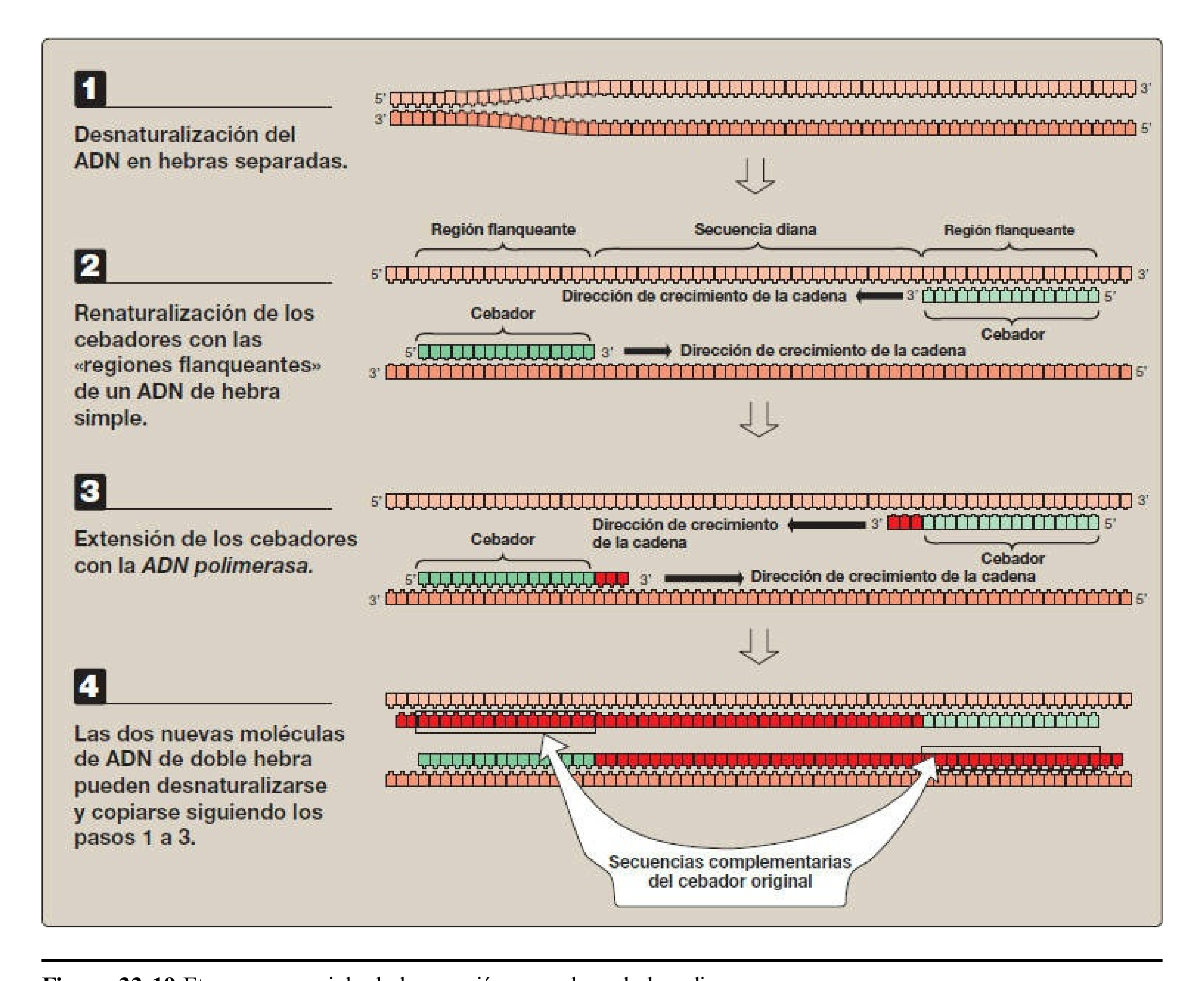


Figura 33-19 Etapas en un ciclo de la reacción en cadena de la polimerasa.

2. **Desnaturalización del ADN:** el ADN que va a amplificarse se calienta para separar el ADN deseado de doble hebra en hebras sencillas.

3. **Renaturalización de los cebadores de ADN de hebra simple:** las hebra separadas se enfrían y se deja que se hibriden con los dos cebadores (uno para cada hebra).

4. **Extensión de la cadena:** se añaden *ADN polimerasa* y trifosfatos de desoxirribonucleósidos (en exceso) a la mezcla para iniciar la síntesis de dos hebras

nuevas complementarias de las hebras de ADN originales. La *ADN polimerasa* añade nucleótidos al extremo 3'-hidroxilo del cebador, y el crecimiento de la hebra se extiende a través del ADN de interés, haciendo copias complementarias de este último. [Nota: los productos de la PCR pueden tener una longitud de varios millares de pb.] Al finalizar un ciclo de replicación, la mezcla de reacción se vuelve a calentar para separar las hebras de ADN (de las cuales hay ahora cuatro). Cada hebra de ADN se une a un cebador complementario y el ciclo de extensión de la cadena se repite. Utilizando una *ADN polimerasa* estable al calor (p. ej., la *Taq polimerasa* de la bacteria *Thermus aquaticus,* que normalmente vive a temperaturas altas), la *polimerasa* no se desnaturaliza y, por consiguiente, no tiene que añadirse en cada ciclo sucesivo. Normalmente se realizan de 20 a 30 ciclos durante este proceso, amplificando el ADN de 1 millón (2^{20}) a 1 000 (2^{30}) millones de veces. [Nota: cada producto de extensión incluye una secuencia complementaria al cebador en el extremo 5' de la secuencia (v. fig. 33-19). Por tanto, cada hebra recién sintetizada puede actuar como plantilla para los ciclos sucesivos (v. fig. 33-20). Esto provoca un aumento exponencial de la cantidad de ADN deseado con cada ciclo, de ahí el nombre de «reacción en cadena de la polimerasa.»] Durante la PCR pueden producirse sondas agregando nucleótidos marcados en los últimos pocos ciclos.]

B. Ventajas de la reacción en cadena de la polimerasa

Las principales ventajas de la PCR respecto a la clonación biológica como mecanismo para amplificar una secuencia específica de ADN son su sensibilidad y su velocidad. Secuencias de ADN presentes sólo en cantidades mínimas pueden amplificarse hasta convertirse en la secuencia predominante. La PCR es tan sensible que pueden amplificarse y estudiarse secuencias de ADN presentes en una célula determinada. El aislamiento y la amplificación de una secuencia específica de ADN mediante PCR es más rápido y tiene una menor dificultad técnica que los métodos tradicionales de clonación utilizando técnicas de ADN recombinante.

C. Aplicaciones

La PCR se ha convertido en una herramienta muy común en un gran número de aplicaciones.

1. **Comparación de un gen normal clonado con una forma mutante del gen:** la PCR permite la síntesis de ADN mutante en cantidades suficientes como para llevar a cabo un protocolo de secuenciación sin necesidad de una clonación laboriosa del ADN alterado.
2. **Detección de secuencias de ácidos nucleicos poco abundantes:** los virus que tienen un período de latencia muy largo, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son difíciles de detectar en una etapa temprana de la infección utilizando métodos convencionales. La PCR es un método rápido y sensible para detectar secuencias de ADN del virus aun cuando sólo una pequeña proporción de

células lo albergue. [Nota: la PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) permite cuantificar las cantidades iniciales del ácido nucleico diana a medida que la PCR avanza (en tiempo real) antes de terminar y es útil para determinar la carga vírica (la cantidad de virus).]

3. **Análisis forense de las muestras de ADN:** la identificación de ADN (reconocimiento de la *huella molecular*) por medio de la PCR ha revolucionado el análisis de las pruebas procedentes de las escenas delictivas. El ADN aislado de tan sólo un pelo humano, una diminuta mancha de sangre o una muestra de semen bastan para determinar si la muestra procede de una persona concreta. Los marcadores de ADN que se analizan para esta identificación son a menudo los polimorfismos de repetición en tándem cortos. Son muy similares a los VNTR descritos antes (v. pág. 475), pero de menor tamaño. [Nota: en la determinación de la paternidad se utilizan las mismas técnicas.]

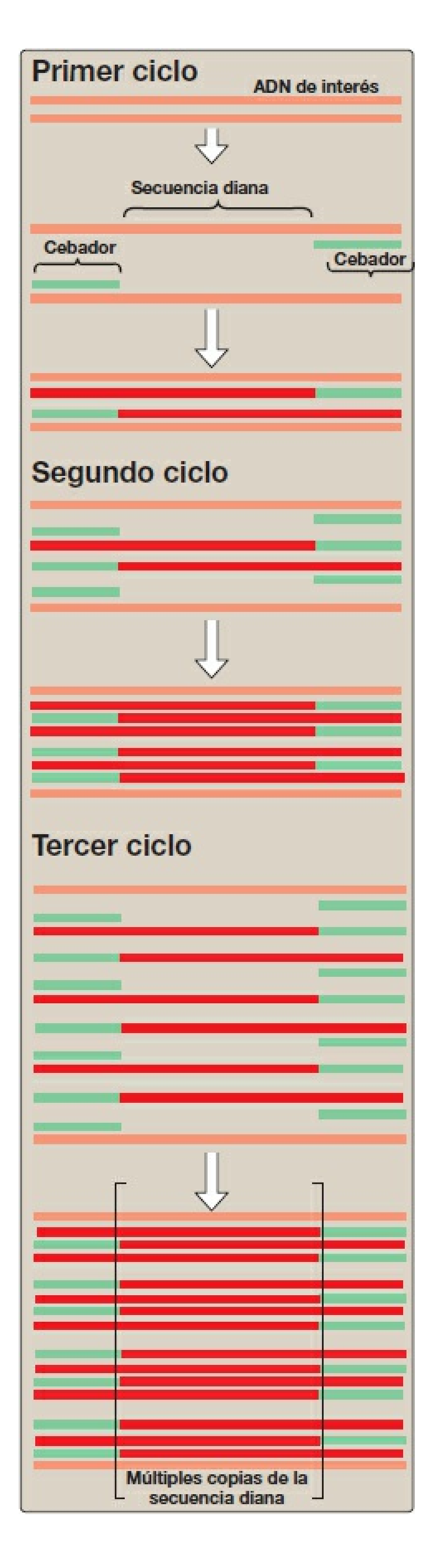

Primer ciclo
ADN de interés
Secuencia diana
Cebador
Cebador
Segundo ciclo
Tercer ciclo
Múltiples copias de la secuencia diana

Figura 33-20 Ciclos múltiples de la reacción en cadena de la polimerasa.

4. **Diagnóstico prenatal y detección de portadores de fibrosis quística:** la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva que se produce como consecuencia de mutaciones en el gen para la proteína denominada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La mutación más frecuente es una deleción de tres bases que provoca la pérdida de un residuo de fenilalanina de la proteína CFTR (v. pág. 434). Dado que el alelo mutante es tres bases más corto que el alelo normal, es posible distinguirlos entre sí por el tamaño de los productos de la PCR obtenidos por amplificación de esa porción del ADN. En la figura 33-21 se ilustra cómo los resultados de un análisis de PCR permiten distinguir entre personas homocigotas sanas, heterocigotas (portadoras) y homocigotas mutantes (afectadas).

> La amplificación simultánea de múltiples regiones de un ADN diana utilizando múltiples pares de cebadores se conoce como PCR múltiple. Permite detectar la pérdida de uno o más exones en un gen con muchos exones como el gen de la CFTR, que tiene 27 exones.

VIII. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Las herramientas propias de la biotecnología no sólo permiten el estudio de la estructura de los genes, sino que también proporcionan formas de analizar los productos de la expresión génica, el ARNm y las proteínas.

A. Determinación de los niveles de ARN mensajero

Los niveles de ARNm suelen determinarse mediante hibridación de sondas marcadas con el propio ARNm o con el ADNc producido a partir del ARNm. [Nota: se llama RT-PCR a la amplificación del ADNc producido a partir de ARNm mediante *transcriptasa inversa* retroviral.]

1. **Transferencias Northern:** las transferencias Northern son muy similares a las transferencias de Southern (v. fig. 33-12, pág. 474), excepto en que la muestra original contiene una mezcla de moléculas de ARNm que se separan mediante electroforesis, se transfieren luego a una membrana y se hibridan a una sonda radiomarcada. Las bandas obtenidas por autorradiografía proporcionan una medida de la cantidad y el tamaño de las moléculas de ARNm particulares en la muestra.

2. **Micromatrices multigénicas:** las micromatrices multigénicas (genochips o microchips de ADN) contienen millares de secuencias de ADNhs inmovilizadas organizadas en una zona no mayor que un portaobjetos de microscopio. Estas micromatrices se utilizan para analizar, a partir de miles de genes al mismo tiempo, la presencia de variaciones o mutaciones génicas (genotipado) en una muestra o

para determinar los patrones de producción de ARNm (análisis de la expresión génica). Para el genotipado, la muestra celular es de ADN genómico. Para el análisis de la expresión génica, la población de moléculas de ARNm de un tipo celular concreto se convierte en ADNc y se marca con una etiqueta fluorescente (fig. 33-22). Esta mezcla se expone luego a un genochip de ADN, que es un portaobjetos de vidrio o una membrana que contiene millares de diminutas manchitas de ADN cada una de las cuales corresponde a un gen diferente. La cantidad de fluorescencia unida a cada mancha es una medida de la cantidad de ese ARNm particular que hay en la muestra. Las micromatrices multigénicas se utilizan para determinar los diferentes patrones de expresión génica en dos tipos diferentes de células (p. ej., las células normales y las células cancerosas; v. fig. 33-22). También pueden utilizarse para subclasificar cánceres, tales como el cáncer de mama, para optimizar el tratamiento. [Nota: se utilizan matrices multigénicas (genochips) de proteínas y los anticuerpos u otras proteínas que las reconocen para identificar biomarcadores que sirven para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad en función de las características de expresión proteínica del paciente. Las matrices multigénicas de proteínas (y ADN) son herramientas importantes en el desarrollo de la medicina personalizada.]

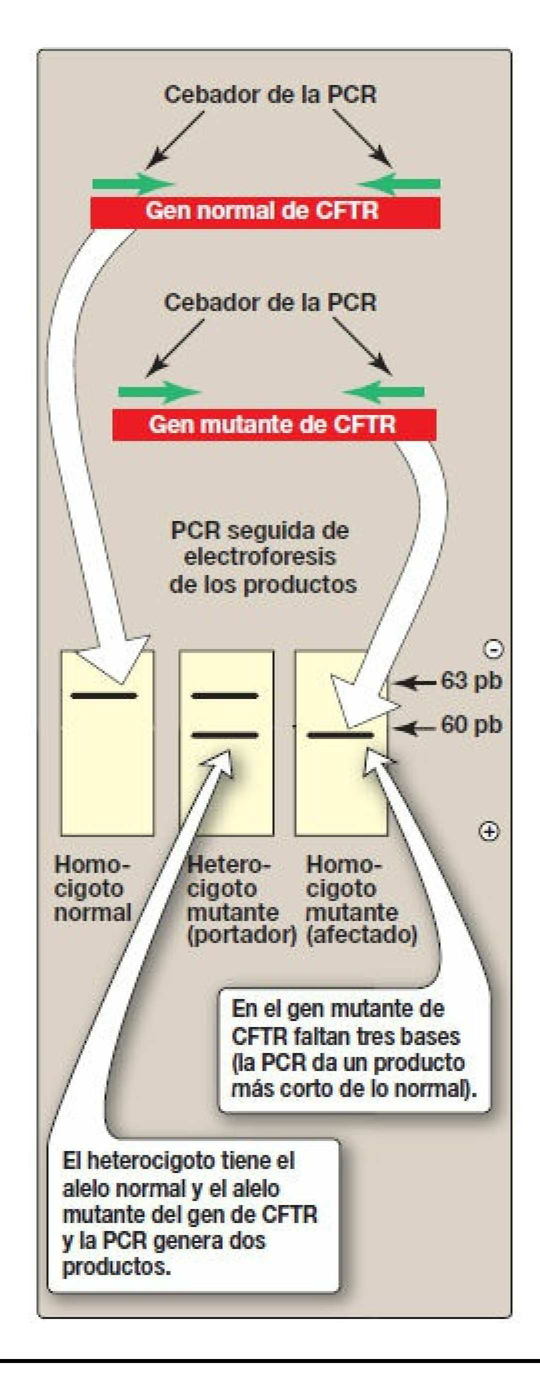


Figura 33-21 Análisis genético de la fibrosis quística utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). CFTR, regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística; pb, pares de bases.

B. Análisis de proteínas

Las clases y las cantidades de proteínas de las células no siempre se corresponden directamente con las cantidades de ARNm presentes. Algunos ARNm se traducen con más eficacia que otros y algunas proteínas experimentan modificaciones postraduccionales. Cuando se analiza la abundancia y las interacciones de cantidades grandes de proteínas, se utlizan métodos automatizados que involucran varias técnicas, tales como la espectrometría de masas y dos electroforesis tridimensionales. Cuando se analiza una proteína, o un número limitado de ellas, se utilizan anticuerpos

marcados para detectar y cuantificar proteínas específicas y para determinar modificaciones postraduccionales.

1. **Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*):** estos ensayos se realizan en los pocillos de una placa de microvaloración de plástico. El antígeno (proteína) se une al plástico de la placa. La sonda utilizada consiste en un anticuerpo específico para la proteína concreta que se va a medir. El anticuerpo se une covalentemente a una enzima que producirá un producto coloreado cuando se exponga a su sustrato. La cantidad de color producida es proporcional a la cantidad de anticuerpo presente e, indirectamente, a la cantidad de proteína en una muestra de prueba.

2. **Transferencias Western:** las transferencias Western (también denominadas inmunotransferencias) son similares a las transferencias de Southern, excepto en que las moléculas de proteína de la muestra se separan mediante electroforesis y se transfieren a una membrana. La sonda es un anticuerpo marcado que produce una banda en la localización de su antígeno.

3. **Detección de la exposición al virus de la inmunodeficiencia humana:** el ELISA y las transferencias Western se utilizan habitualmente para detectar la exposición al VIH midiendo la cantidad de anticuerpos anti-VIH presentes en una muestra de sangre del paciente. El ELISA se utiliza como la herramienta de detección selectiva principal, porque es muy sensible. Sin embargo, estos ensayos a veces dan resultados positivos falsos, por lo que a menudo se utilizan las transferencias Western, que son más específicas, como prueba de confirmación (fig. 33-23). [Nota: el ELISA y las transferencias Western sólo pueden detectar la exposición al VIH después de que aparezcan anticuerpos anti-VIH en el torrente sanguíneo. El análisis del VIH realizado mediante PCR es más útil en los primeros meses tras la exposición.]

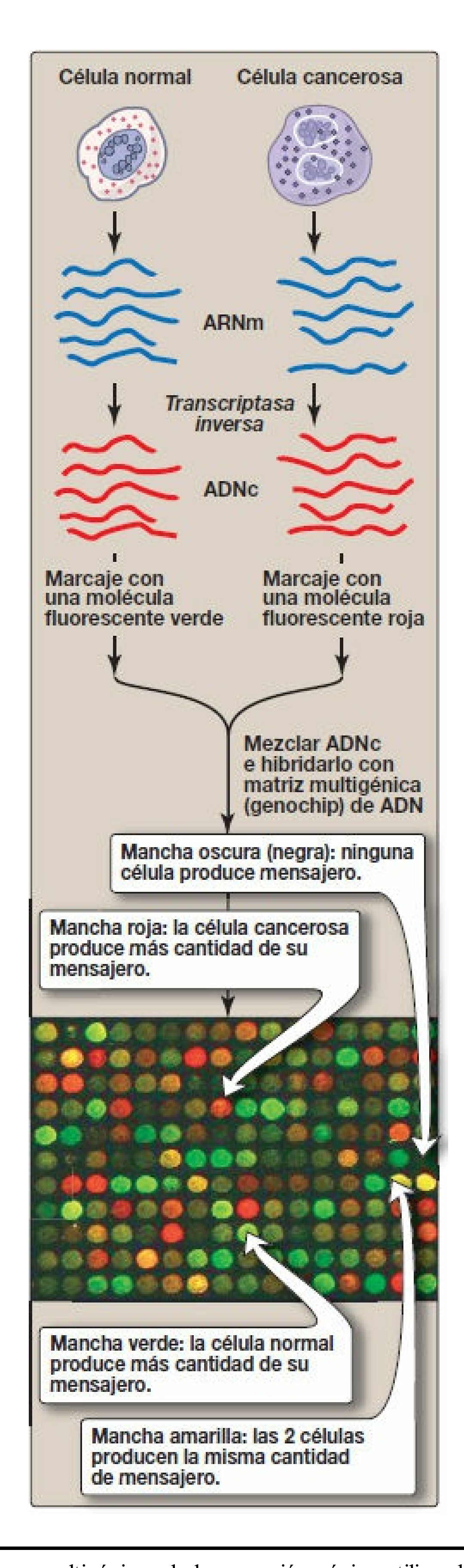


Figura 33-22 Análisis con matrices multigénicas de la expresión génica utilizando chips de ADN (genes). [Nota:

también se utilizan chips de proteínas.] ADNc, ADN complementario; ARNm, ARN mensajero.

C. Proteómica

La proteómica es el estudio de todas las proteínas expresadas por un genoma, incluidos parámetros como su abundancia relativa, su distribución, las modificaciones postraduccionales, las funciones y las interacciones con otras macromoléculas. Los 20 000 a 25 000 genes del genoma humano que codifican proteínas se traducen en más de 100 000 proteínas si se consideran modificaciones postranscripcionales y postraduccionales. Aunque el genoma se mantiene esencialmente inalterado, las cantidades y los tipos de proteínas de una célula concreta cambian notablemente a medida que se van activando y desactivando los genes. [Nota: la proteó-mica (y la genómica) requiere el desarrollo paralelo de la bioinformática, la organización, almacenamiento y análisis informáticos de datos biológicos.] En la figura 33-24 se comparan algunas de las técnicas analíticas comentadas en este capítulo.

IX. TERAPIA GÉNICA

El objetivo de la terapia génica es tratar la enfermedad a través de la inserción de ADN normal clonado para un gen en las células somáticas de un paciente con una alteración genética resultado de una mutación causante de enfermedad. Puesto que la terapia génica somática cambia únicamente las células somáticas sobre las que actúa, el cambio no pasa a la siguiente generación. [Nota: en la terapia génica de línea germinal, son las células germinales las que son modificadas y en consecuencia el cambio se hereda. Desde hace tiempo, una moratoria sobre la terapia génica en línea terminal ha tenido efecto en todo el mundo.] Hay dos tipos de transferencia génica: *1) ex vivo,* en la que las células del paciente son eliminadas, transducidas y devueltas, y *2) in vivo,* en la que las células son directamente transducidas. Ambos tipos requieren el uso de un vector (vírico o no vírico) para llevar el ADN a la célula diana. Los retos de la terapia génica son el desarrollo de vectores, el logro de expresión longeva y la prevención de efectos secundarios tales como un respuesta inmunitaria. La primera terapia génica satisfactoria (1990) afectó a 2 pacientes con inmundeficiencia combinada grave (SCID, *severe combined immunodeficiency disease*) causada por mutaciones del gen para la *adenosina desaminasa* (v. pág. 301). Se utilizaron linfocitos T maduros transducidos *ex vivo* con un vector vírico (fig. 33-25). Desde 1990, sólo se ha tratado con terapia génica a un número reducido de pacientes (con distintos trastornos, tales como hemofilia, cánceres y determinado tipo de ceguera) con distinto grado de satisfacción.

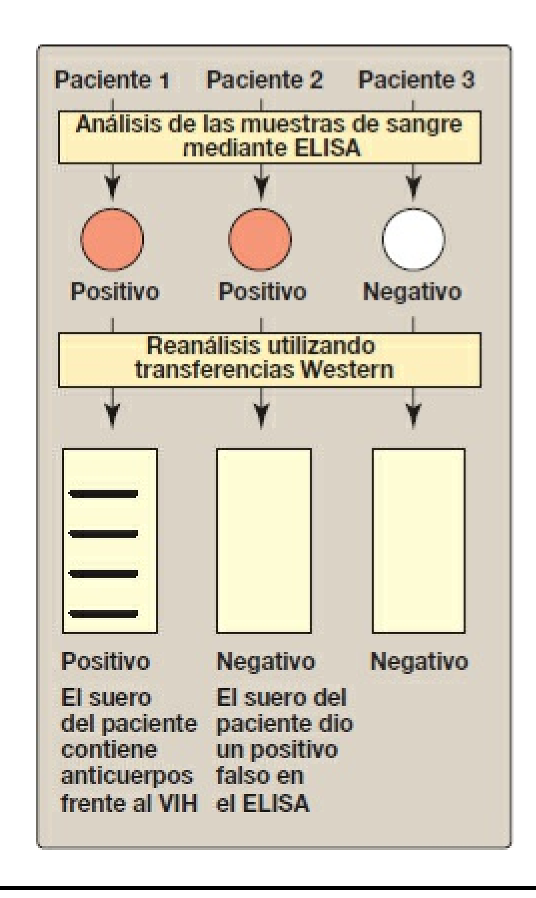


Figura 33-23 Análisis de la exposición al VIH mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) y transferencias Western.

TÉCNICA	MUESTRA ANALIZADA	GEL UTILIZADO	OBJETIVO
Transferencia de Southern	ADN	Sí	Detecta cambios grandes en el ADN; detecta mutaciones puntuales que crean o destruyen sitios de restricción
Transferencia Northern	ARN	Sí	Mide la cantidad y el tamaño de los ARNm
Transferencia Western	Proteína	Sí	Mide la cantidad de proteínas
OEA	ADN	No	Detecta pequeños cambios en el ADN
Micromatrices	ADNc o ADN genómico	No	Mide muchos niveles de ARNm a la vez; detecta cambios en el genoma
	Proteína	No	Mide el nivel de expresión proteínica y las interacciones entre proteínas
ELISA	Proteínas	No	Detecta proteínas (antígenos) o anticuerpos

Figura 33-24 Técnicas utilizadas para analizar el ADN, el ARN y las proteínas. ADNc, ADN complementario; ARNm, ARN mensajero; ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; OEA, oligonucleótidos específicos de alelo.

X. ANIMALES TRANSGÉNICOS

Pueden obtenerse animales transgénicos inyectando un gen clonado en un huevo fertilizado. Si el gen se integra satisfactoriamente en un cromosoma, estará presente en la línea germinal del animal resultante y podrá pasar de una generación a la siguiente. Por

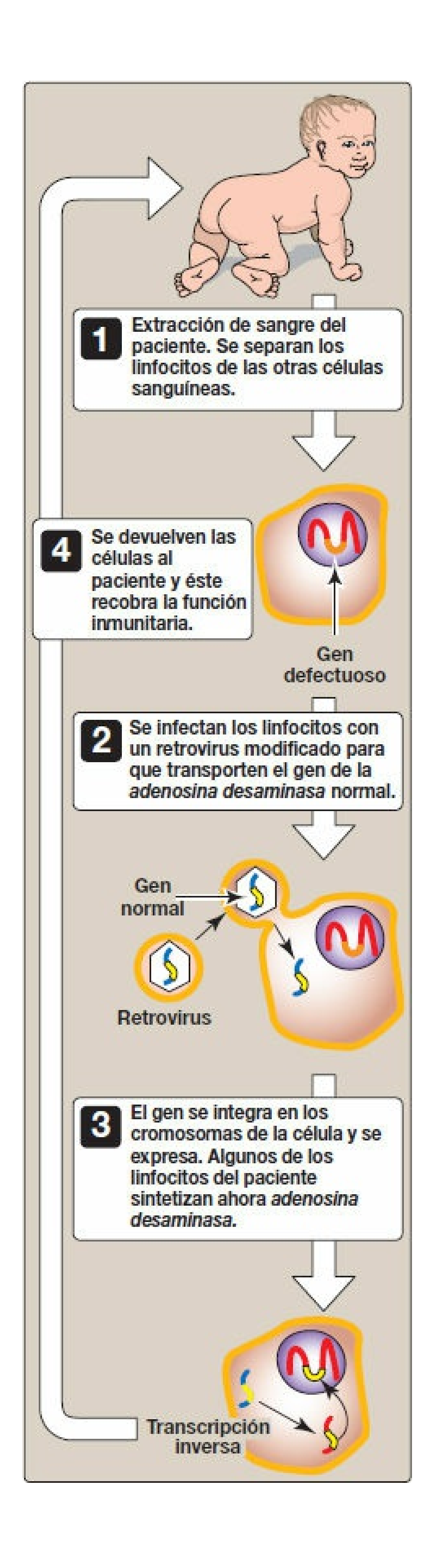
este método, inyectando el gen de la hormona de crecimiento de la rata en el huevo fertilizado del ratón, se obtuvo un ratón gigante denominado «superratón». [Nota: se han creado animales transgénicos que producen proteínas humanas en su leche. La antitrombina, una proteína anticoagulante, fue producida por cabras transgénicas y aprobada para uso clínico en 2009 (v. cap. 34 *online*).] A veces, en lugar de introducir un gen funcional en un ratón se inserta una versión no funcional. Estos animales modificados por ingeniería genética pueden utilizarse para producir una colonia de ratones «desactivados» (con desactivación génica) que carecen del producto del gen afectado. Estos animales pueden servir entonces como modelos para el estudio de una enfermedad humana correspondiente. [Nota: se obtienen ratones «activados» (con modificación génica) si el gen que se inserta expresa un producto mutado o si expresa su producto de manera excesiva o deficiente.]

XI. RESUMEN DEL CAPÍTULO

Las ***endonucleasas de restricción*** son enzimas bacterianas que rompen el ADN de doble hebra (ADNdh) en fragmentos más pequeños. Cada enzima digiere el ADNdh en una secuencia de nucleótidos específica de cuatro a ocho pares de bases de longitud (sitio de restricción), produciendo segmentos de ADN denominados **fragmentos de restricción.** Las secuencias que son reconocidas son los **palíndromos.** Las enzimas de restricción forman o bien **cortes escalonados (extremos cohesivos)** o **cortes de extremo romo** en el ADN. Las ***ADN ligasas* bacterianas** pueden unir dos fragmentos de ADN de diferentes fuentes si han sido cortados por la misma *endonucleasa de restricción.* Esta combinación híbrida de dos fragmentos se denomina **molécula de ADN recombinante.** La introducción de una molécula de ADN extraña en una célula que se está replicando permite la **amplificación** (producción de muchas copias) del ADN, un proceso denominado **clonación.** Un **vector** es una molécula de ADN a la cual se une el fragmento de ADN que se va a clonar. Los vectores deben ser capaces de **replicarse de manera autónoma** dentro de la célula hospedadora y deben contener al menos una secuencia específica de nucleótidos reconocida por una *endonucleasa de restricción,* y deben ser portadores de al menos un gen que confiera la capacidad para seleccionar el vector, como un **gen de resistencia a los antibióticos.** Los organismos procariotas normalmente contienen pequeñas moléculas de ADN circulares extracromosómicas denominadas **plásmidos,** que pueden actuar como **vectores;** pueden aislarse con facilidad de la bacteria (o crearse artificialmente); hibridarse con el ADN de interés, y reintroducirse en la bacteria, que se replicará y producirá así múltiples copias del **plásmido híbrido.** Una **genoteca** (banco de genes o biblioteca génica) es un conjunto de fragmentos de ADNdh de restricción clonados procedente de un organismo. Una **genoteca genómica** es un conjunto de fragmentos de ADNdh obtenido por digestión del ADN total del organismo con una *endonucleasa de restricción* y su posterior ligadura a un vector apropiado.

Contiene idealmente una copia de todas las secuencias de nucleótidos del ADN del genoma. Por el contrario, las **genotecas de ADN complementario (ADNc)** contienen sólo las secuencias de ADN que son complementarias de las moléculas de ARN mensajero (ARNm) presentes en una célula y son diferentes de un tipo de célula a otro. Dado que el ADNc no tiene secuencias intercaladas, puede clonarse en un **vector de expresión** para la síntesis de proteínas humanas por parte de bacterias o eucariotas. Los fragmentos de ADN clonados y luego purificados pueden ser secuenciados, por ejemplo, utilizando el **método de didesoxi de Sanger.** Una **sonda** es un segmento pequeño de ARN o ADN de hebra simple (normalmente marcado con un isótopo radiactivo, como ^{32}P, u otro compuesto reconocible, como la biotina o un colorante fluorescente) que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a la molécula de ADN de interés **(ADN antiparalelo).** Las sondas pueden utilizarse para identificar el clon de una genoteca o la banda de un gel que contiene el ADN antiparalelo de interés. La **transferencia de Southern** es una técnica que puede utilizarse para detectar secuencias específicas presentes en el ADN. El ADN es escindido utilizando una ***endonucleasa de restricción,*** y los fragmentos son separados mediante **electroforesis en gel** y desnaturalizados y transferidos a una **membrana de nitrocelulosa** para su análisis. El fragmento de interés se detecta utilizando una **sonda.** El genoma humano contiene muchos millares de polimorfismos (variaciones en la secuencia de ADN en un *locus* dado). Los polimorfismos pueden ocurrir por cambios de una sola base y por repeticiones en tándem. Un polimorfismo puede servir como marcador genético y rastrearse en familias. Un **polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR)** es una variante genética que puede observarse mediante escisión del ADN en fragmentos de restricción utilizando una enzima de restricción. La sustitución de una base en uno o más nucleótidos en un sitio de restricción puede hacer que el sitio sea irreconocible para una *endonucleasa de restricción* concreta. También puede crearse un sitio de restricción nuevo por el mismo mecanismo. En cualquier caso, la escisión con *endonucleasas* produce fragmentos de longitudes diferentes a las normales que pueden detectarse mediante hibridación del ADN. Esta técnica puede utilizarse para diagnosticar enfermedades genéticas en las primeras etapas de la gestación de un feto. La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR),** otro método de **amplificación** de una secuencia de ADN seleccionada, no depende del método de clonación biológica. La PCR permite la síntesis de millones de copias de una secuencia específica de nucleótidos en unas pocas horas. Puede amplificar la secuencia, aun cuando la secuencia de interés constituya menos de una parte en un millón de la muestra inicial total. El método se utiliza para amplificar secuencias de ADN de cualquier fuente. Las **aplicaciones de la técnica de PCR** son: *1)* comparación eficiente de un gen normal con una forma mutante del gen, *2)* detección de secuencias de ácido nucleico poco abundantes, *3)* análisis forenses de muestras de ADN y *4)* diagnóstico prenatal y detección de portadores (p. ej., de la

fibrosis quística). Los **productos de la expresión génica** (ARNm y proteínas) pueden medirse por técnicas como las siguientes: **transferencias Northern,** que son muy similares a las Southern, salvo en que la muestra original contiene una mezcla de moléculas de **ARNm** que se separan por electroforesis y luego se hibridan a una sonda radiactiva; las **micromatrices multigénicas** se utilizan para determinar los diferentes patrones de expresión génica en dos tipos diferentes de células (p. ej., las células normales y las células cancerosas); el **enzimoinmunoanálisis de adsorción** y las **transferencias Western (inmunotransferencias)** se utilizan para detectar proteínas específicas. La **proteómica** es el estudio de todas las proteínas expresadas por un genoma. El objetivo de la **terapia génica** es la inserción de un gen normal para sustituir uno defectuoso en una **célula somática.** La inserción de un gen extraño en la línea germinal de un animal convierte a éste en un **animal transgénico,** el cual podría producir proteínas terapéuticas o servir como modelo de una enfermedad humana.



1 Extracción de sangre del paciente. Se separan los linfocitos de las otras células sanguíneas.
4 Se devuelven las células al paciente y éste recobra la función inmunitaria.
Gen defectuoso
2 Se infectan los linfocitos con un retrovirus modificado para que transporten el gen de la *adenosina desaminasa* normal.
Gen normal
Retrovirus
3 El gen se integra en los cromosomas de la célula y se expresa. Algunos de los linfocitos del paciente sintetizan ahora *adenosina desaminasa*.
Transcripción inversa

Figura 33-25 Terapia génica para SCID causada por carencia de *adenosina desaminasa.* [Nota: actualmente se utilizan células germinales de la médula ósea y un vector vírico modificado.]

Preguntas de estudio

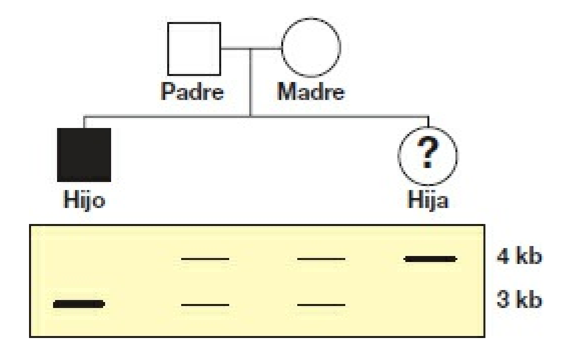
Elija la mejor respuesta.

33.1 *Hind* III es una endonucleasa de restricción. ¿Cuál de las siguientes es con más probabilidad la secuencia de reconocimiento de esta enzima?

A. AAGAAG.
B. AAGAGA.
C. AAGCTT.
D. AAGGAA.
E. AAGTTC.

Respuesta correcta = C. La gran mayoría de las endonucleasas de restricción reconocen palíndromos en el ADN de doble hebra, y el AAGCTT es el único palíndromo entre las opciones. Puesto que se presenta la secuencia de tan sólo una hebra de ADN, debe determinarse la secuencia de bases de la hebra complementaria. Para ser un palíndromo, las dos hebras deben tener la misma secuencia cuando se leen en dirección 5'→3'. Por tanto, el complemento de 5'-AAGCTT-3' es también 5'-AAGCTT-3'.

33.2 Una pareja de judíos asquenazí acude al médico con su hijo varón de 6 meses para evaluación de su apatía, mal control de la cabeza y mirada fija. Se determina que tiene enfermedad de Tay-Sachs, un trastorno autosómico recesivo. La pareja tiene también una hija. El árbol genealógico de la familia se muestra a continuación junto con las transferencias de Southern de un polimorfismo de longitudes de fragmentos de restricción ligados muy estrechamente al gen de la hexosaminidasa A, que es defectuosa en la enfermedad de Tay-Sachs. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es más precisa con respecto a la hija?



A. Tiene una posibilidad del 25 % de tener la enfermedad de Tay-Sachs.

B. Tiene un 50 % de posibilidades de tener la enfermedad de Tay-Sachs.
C. Tiene la enfermedad de Tay-Sachs.
D. Es portadora de la enfermedad de Tay-Sachs.
E. Es homocigota normal.

Respuesta correcta = E. Puesto que tienen un hijo afectado, el padre y la madre biológicos deben ser portadores de la enfermedad. El hijo afectado debe haber heredado un alelo mutante de cada padre. Dado que muestra sólo la banda de 3 kilobases (kb) en la transferencia de Southern, el alelo mutante de esta enfermedad debe estar ligado a la banda de 3 kb para los dos padres. El alelo normal debe estar ligado a la banda 4 kb y puesto que la hija heredó la banda 4 kb, debe de ser homocigota normal para el gen de la hexosaminidasa A.

33.3 Un médico querría determinar los patrones globales de expresión génica en dos tipos diferentes de células tumorales para desarrollar la forma más apropiada de quimioterapia para cada paciente. ¿Cuál de las siguientes técnicas sería la más apropiada para este propósito?
A. Enzimoinmunoanálisis de adsorción.
B. Micromatrices multigénicas.
C. Transferencia Northern.
D. Transferencia de Southern.
E. Transferencia Western.

Respuesta correcta = B. El análisis con micromatrices permite la determinación de la producción de ARN mensajero (ARNm) (la expresión génica) de millares de genes a la vez. La transferencia Northern sólo mide la producción de ARNm de un gen cada vez. Las transferencias Western y el enzimoinmunoanálisis de adsorción miden la producción de proteínas (también la expresión génica), pero sólo de un gen cada vez. Las transferencias de Southern se utilizan para analizar el ADN, no la expresión génica.

33.4 A un lactante de 2 semanas de edad se le diagnostica un defecto del ciclo de la urea. El análisis enzimático no reveló actividad de ornitina transcarbamoilasa (OTC), una enzima del ciclo. El análisis molecular indicó que el ARN mensajero (ARNm) producido por el gen para la OTC era idéntico al de un testigo. ¿Cuál de las técnicas que siguen se usó más probablemente para analizar el ARNm?
A. Terminación de la cadena didesoxi.
B. Transferencia Northern.
C. Reacción en cadena de la polimerasa.

D. Transferencia de Southern.
E. Transferencia Western.

Respuesta correcta = B. La transferencia Northern permite el análisis del ARN mensajero presente (expresado) en una célula o un tejido específicos. La transferencia de Southern se emplea para el análisis de ADN, mientras que la transferencia Western se usa para análisis de proteínas. Mediante la terminación de la cadena didesoxi se secuencia al ADN. La reacción en cadena de la polimerasa genera múltiples copias idénticas de una secuencia de ADN *in vitro*.

33.5 En el caso del paciente anterior, ¿qué fase del dogma central fue más probablemente afectada?

Respuesta correcta = la traducción. El gen está presente y puede ser expresado, tal como pone de relieve la producción de ARN mensajero. La ausencia de actividad enzimática significa que se ha visto afectado algún aspecto de la síntesis de proteínas.

APÉNDICE
Casos clínicos

I. BIOQUÍMICA EN SITUACIONES CLÍNICAS

Las vías metabólicas, inicialmente presentadas de manera aislada, están en realidad vinculadas para formar una red interconectada. Los cuatro casos siguientes ilustran de qué modo una alteración en un proceso puede provocar alteraciones en otros procesos de la red.

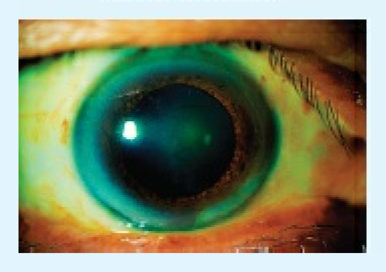
CASO 1: DOLOR TORÁCICO

Cuadro clínico del paciente: un hombre de 35 años con dolor torácico subesternal intenso de 2 h de duración llega en ambulancia al hospital a las 5 de la madrugada. El dolor se acompaña de disnea (dificultades respiratorias), diaforesis (sudoración) y náuseas.

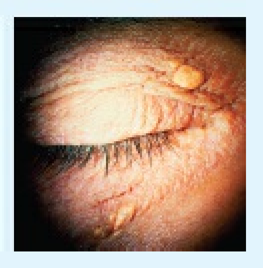
Anamnesis focalizada: el paciente explica que en los últimos meses ha experimentado episodios de dolor torácico de esfuerzo, pero que han sido menos intensos y más cortos. Fuma (de 2 a 3 paquetes diarios), sólo bebe alcohol de vez en cuando, come lo «habitual» y la mayoría de los fines de semana sale a caminar con su mujer. La tensión arterial es normal. Los antecedentes familiares revelan que su padre y su tía paterna fallecieron a causa de una cardiopatía a los 45 y 39 años, respectivamente. Su madre y su hermano pequeño (31 años) tienen buena salud.

Exploración física (datos pertinentes): el paciente está pálido y sudado y sufre malestar debido al dolor torácico. La tensión arterial y la frecuencia respiratoria son altas. Se observan depósitos lipídicos en la periferia de la córnea (arco corneal; v. imagen de la izquierda) y debajo de la piel y alrededor de los párpados (xantelasmas; v. imagen de la derecha). No se detectan depósitos en los tendones (xantomas).

Arco corneal



Xantelasmas



Resultados de las pruebas pertinentes: el electrocardiograma del paciente coincide

con un infarto de miocardio. La angiografía revela áreas de estenosis (estrechamiento) grave de varias arterias coronarias. Los resultados iniciales de las pruebas analíticas son:

	Paciente	Intervalo de referencia
Troponina	+	0
Colesterol total	365 mg/dl **(A)**	<200
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)	304 mg/dl **(A)**	<130
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)	38 mg/dl **(B)**	>45
Triglicéridos (triacilgliceroles)	115 mg/dl	<150

A, alto; **B**, bajo. [Nota: el paciente no ha comido en las 8 h anteriores a la extracción de sangre.]

Diagnóstico: el infarto de miocardio, la necrosis irreversible (muerte) del músculo cardíaco debida a isquemia (disminución de la irrigación sanguínea) se debe a la oclusión (bloqueo) de un vaso sanguíneo mayoritariamente por un coágulo sanguíneo (trombo). A continuación se determina que el paciente tiene hipercolesterolemia familiar (HCF) heterocigota, también conocida como hiperlipidemia de tipo IIa.

Tratamiento inmediato: al paciente se le administra O_2, un vasodilatador, un analgésico y fármacos para disolver los coágulos de sangre (trombolíticos) y reducir la coagulación (antitrombóticos).

Tratamiento a largo plazo: los fármacos hipolipemiantes (p. ej., estatinas de alta potencia, fijadores de ácidos biliares [AB] y niacina), la toma diaria de ácido acetilsalicílico, los bloqueantes β, y el asesoramiento nutritivo, el ejercicio y dejar de fumar formarían parte del plan terapéutico a largo plazo.

Pronóstico: los pacientes con HCF heterocigota tienen aproximadamente el 50 % del número normal de receptores funcionales de las LDL y una hipercolesterolemia (de dos a tres veces superior a la normal) que los coloca en una situación de riesgo elevado (>50 % del riesgo) de cardiopatía coronaria prematura. No obstante, menos del 5 % de los pacientes con hipercolesterolemia padecen HCF.

Consejos relativos a la alimentación: las recomendaciones dietéticas para sujetos con HCF heterocigota son limitar las grasas saturadas a <7 % de las calorías totales y el colesterol a <200 mg/día; sustituir las grasas insaturadas por grasas saturadas, y añadir fibra soluble (10-20 g/día) y esteroles vegetales (2 g/día) por sus efectos hipocolesterolémicos. La fibra aumenta la excreción de AB. Como consecuencia, aumenta la absorción hepática de las LDL ricas en colesterol que constituyen el sustrato de la síntesis de AB. Los esteroles vegetales disminuyen la absorción de colesterol en el intestino.

Maravillas de la genética: la HCF se debe a múltiples mutaciones del gen del receptor de LDL (situado en el cromosoma 19) que influyen en la cantidad de receptor y/o en su función. La HCF es una enfermedad autosómica dominante que afecta en mayor grado a homocigotos que a heterocigotos. La HCF heterocigota tiene una incidencia de ~1:500 en la población general. Está asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El cribado genético de los familiares de primer grado del paciente serviría para detectar a los sujetos afectados y permitiría su tratamiento.

PREGUNTAS DE REVISIÓN: elija la mejor respuesta

PR1. Los triacilgliceroles son lípidos a base de glicerol. ¿Cuál de los siguientes es también un lípido a base de glicerol?

A. Gangliósido GM_2B. Fosfatidilcolina

C. Prostaglandina PGI_2D. Esfingomielina

E. Vitamina D

PR2. Las estatinas son beneficiosas para pacientes con hipercolesterolemia porque:

A. Disminuyen un paso limitante y regulado de la biosíntesis *de novo* de colesterol, inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

B. Disminuyen la expresión del gen del receptor de LDL impidiendo el movimiento de la proteína 2 de unión al elemento regulador del esterol (PUERE-2) unida a la proteína de activación de la escisión de PUERE (SCAP) de la membrana del retículo endoplásmico a la membrana de Golgi.

C. Aumentan la oxidación del colesterol a CO_2 + H_2O.

D. Interfieren en la absorción de sales biliares en la circulación enterohepática, por lo que el hígado absorbe colesterol del torrente circulatorio para utilizarlo en la síntesis de ácidos biliares.

E. Reducen el colesterol aumentando la síntesis de hormonas esteroideas y vitamina D.

PR3. Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la inhibición competitiva es correcta?

A. Los inhibidores competitivos son un ejemplo de inhibidores irreversibles.

B. Los inhibidores competitivos aumentan la constante aparente de Michaelis (K_m) y la velocidad máxima ($V_{máx}$) aparente.

C. Los inhibidores competitivos aumentan la K_m aparente y no tienen ningún efecto sobre la $V_{máx}$.

D. Los inhibidores competitivos disminuyen tanto la K_m aparente como la $V_{máx}$ aparente.

E. Los inhibidores competitivos no tienen ningún efecto sobre la K_m y disminuyen la $V_{máx}$ aparente.

PR4. En un infarto de miocardio, se forma un coágulo de sangre como resultado de una lesión de un vaso sanguíneo que lleva a la producción de un trombo hemostático y una red de trombina. El coágulo ocluye el vaso impidiendo el flujo de sangre y, en consecuencia, la distribución de O_2. La destrucción del coágulo (trombólisis) restablece el flujo sanguíneo. ¿Cuál de los siguientes es un ejemplo de sustancia trombolítica?

A. Complejo activado de la proteína C.

B. Antitrombina III.

C. Ácido acetilsalicílico.

D. Factor XIII.
E. Heparina.
F. Activador tisular del plasminógeno.
G. Vitamina K.
H. Warfarina.

PR5. La disminución de la perfusión tisular causa hipoxia (disminución de la disponibilidad de O_2). En relación con la normoxia, en la hipoxia:

A. el transporte de electrones se regulará por aumento para proporcionar protones para la síntesis de trifosfato de adenosina.
B. el cociente entre la forma oxidada de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y la forma reducida (NADH) aumentará.
C. el complejo piruvato deshidrogenasa será activo.
D. el proceso de la fosforilación a nivel de sustrato aumentará en el citosol.
E. el ciclo de los ácidos tricarboxílicos se regulará por aumento para proporcionar los equivalentes reductores necesarios para que tenga lugar la fosforilación oxidativa.

PR6. El cribado genético de los familiares de primer grado del paciente se realizará mediante análisis de mutaciones por medio de amplificación basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguido de secuenciación automática de la región del promotor y los 18 exones del gen receptor de LDL. El proceso implicaría:

A. la generación y uso de ADN complementario (ADNc).
B. la iniciación de la síntesis de ADN con desoxinucleótidos.
C. el aislamiento de ADN genómico a partir de células germinales.
D. el uso de nucleótidos marcados con moléculas fluorescentes.

PREGUNTAS PARA REFLEXIONAR

PPR1. En relación con un sujeto con alteración de los receptores LDL, ¿cuál sería el fenotipo esperado en un sujeto con carencia familiar de apolipoproteína-B-100?, ¿y en el caso de la apolipoproteína E-2, la isoforma que sólo se une escasamente a su receptor?

PPR2. ¿Por qué se prescribió ácido acetilsalicílico? **Pista:** ¿qué vía del metabolismo lipídico resulta afectado por el ácido acetilsalicílico?

PPR3. El músculo cardíaco normalmente recurre al metabolismo aerobio para satisfacer sus necesidades metabólicas. Sin embargo, en la hipoxia, la glucólisis anaerobia aumenta. ¿Qué activador alostérico de la glucólisis es responsable de este efecto? Con hipoxia, ¿cuál será el producto final de la glucólisis?

PPR4. Una de las razones para fomentar que el paciente deje de fumar y haga

ejercicio es que estos cambios aumentan la concentración de las HDL, con la consiguiente reducción del riesgo de cardiopatía coronaria. ¿De qué modo un aumento de las HDL reduce el riesgo de cardiopatía coronaria?

CASO 2: HIPOGLUCEMIA GRAVE POR AYUNO

Cuadro clínico del paciente: Jason S. es un niño de 4 meses a cuya madre le preocupan los movimientos «sacudidas» que éste hace antes de comer. La madre le explica al pediatra que los movimientos empezaron hace aproximadamente 1 semana, que son más evidentes por la mañana y que desaparecen al cabo de un rato de haber comido.

Anamnesis focalizada: Jason es resultado de un embarazo y un parto normales. Su aspecto era normal cuando nació. Desde entonces se ha mantenido en el percentil 30 tanto en lo que respecta a peso como a talla. Ha recibido todas las vacunas hasta la fecha. Hace poco que ha comido.

Exploración física (datos pertinentes): Jason está somnoliento y sudoroso al tacto. Tiene la frecuencia respiratoria elevada. La temperatura corporal es normal. Tiene un abdomen firme y protuberante que no aparece doloroso con la palpación. El hígado es palpable 4 cm por debajo del borde costal y es regular. Los riñones son de mayor tamaño y simétricos.

Resultados de las pruebas pertinentes:

	Paciente	Intervalo de referencia pediátrico
Glucosa	50 mg/dl **(B)**	60-105
Lactato	3,4 mmol/l **(A)**	0,6-3,2
Urato	5,6 mg/dl **(A)**	2,4-5,4
Colesterol total	220 mg/dl **(A)**	<170
Triglicéridos (triacilgliceroles)	280 mg/dl **(A)**	<90
pH	7,30 **(B)**	7,35-7,45
HCO_3^-	12 mEq/l **(B)**	19-25

A, alto; **B**, bajo

Se remite a Jason al hospital regional para niños para que se le someta a otra evaluación. Las ecografías confirman hepatomegalia y renomegalia y muestran que no hay indicios de tumor. Se le realiza una biopsia hepática. Los hepatocitos se hallan distendidos. El contraste revela gran cantidad de lípidos (principalmente triacilglicerol) e hidratos de carbono. El glucógeno hepático está elevado en cantidad pero es normal en cuanto a estructura. La prueba enzimática utilizando homogeneizado tratado con detergente revela menos del 10 % de la actividad normal de la *glucosa 6-fosfatasa,* una enzima de la membrana del retículo endoplásmico (RE) del hígado y los riñones.

Diagnóstico: carencia de *glucosa 6-fosfatasa* (enfermedad de Von Gierke, enfermedad por depósitos de glucógeno [glucogenosis] de tipo Ia).

Tratamiento (inmediato): a Jason se le administró glucosa por vía intravenosa y la glucemia aumentó hasta el intervalo normal. No obstante, a lo largo del día volvió a disminuir muy por debajo de lo normal. La administración de glucagón no tuvo ningún efecto sobre la glucemia, pero aumentó el lactato sanguíneo. La glucemia de Jason pudo mantenerse gracias a la infusión constante de glucosa.

Pronóstico: en los sujetos con carencia de *glucosa 6-fosfatasa* aparecen adenomas hepáticos en la segunda década de la vida y corren un mayor riesgo de carcinoma hepático. La función glomerular del riñón está alterada y pueden sufrir insuficiencia renal. Los pacientes tienen mayor riesgo de padecer gota, aunque esto raramente ocurre antes de la pubertad.

Consejos relativos a la alimentación: para mantener la glucemia en el intervalo normal se estableció un tratamiento clínico nutritivo a largo plazo para Jason. Comidas frecuentes (cada 2-3 h) ricas en hidratos de carbono (harina de maíz no cocida que es ligeramente hidrolizada) e infusión nasogástrica de glucosa (asistida por una bomba) por la noche. Se recomendó evitar la fructosa y la galactosa porque se metabolizan a intermediarios glucolíticos y lactato y pueden exacerbar los problemas metabólicos. Se prescribieron complementos de calcio y vitamina D.

Maravillas de la genética: la glucogenosis es un trastorno autosómico recesivo causado por más de 100 mutaciones conocidas del gen de la *glucosa 6-fosfatasa* localizado en el cromosoma 17. Tiene una incidencia de 1:100 000 y da cuenta de aproximadamente el 25 % de todos los casos de glucogenosis de Estado Unidos. Constituye una de las pocas causas genéticas de hipoglucemia en recién nacidos. [Nota: la carencia de translocasa que desplaza la glucosa 6-fosfato fuera del citosol y dentro del retículo endoplásmico es la causa de la glucogenosis de tipo Ib.]

PREGUNTAS DE REVISIÓN: elija la mejor respuesta

PR1. Jason es hipoglucémico porque:

A. no puede producir glucosa libre (no fosforilada) a partir de la glucogenólisis o la gluconeogénesis debido a la carencia de glucosa 6-fosfatasa.

B. la glucógeno fosforilasa está desfosforilada y es inactiva, y el glucógeno no puede degradarse.

C. la lipasa sensible a hormonas está desfosforilada y es inactiva, y no pueden generarse sustratos de ácidos grasos para la gluconeogénesis.

D. la disminución del cociente insulina/glucagón regula por aumento los transportadores de glucosa del hígado y los riñones, lo cual aumenta la absorción de glucosa sanguínea.

PR2. A Jason se le prescribieron complementos de calcio porque la acidosis crónica puede causar desmineralización ósea y por tanto osteopenia. También se le prescribió vitamina D porque ésta:

A. se une a los receptores de membrana acoplados a la proteína G_q y provoca un aumento del trifosfato de inositol con liberación de calcio desde los depósitos intracelulares.

B. no puede ser sintetizada por los humanos y por tanto debe administrarse en la dieta.

C. es una vitamina liposoluble que aumenta la absorción intestinal de calcio.

D. constituye el grupo prostético de la coenzima de la calbindina, un transportador de calcio del intestino.

PR3. La hepatomegalia y la renomegalia observadas en Jason se deben principalmente a un aumento en la cantidad de glucógeno depositado en estos órganos. ¿A qué se debe la acumulación de glucógeno en estos órganos?

A. La glucólisis se regula, lo que impulsa la glucosa a la glucogénesis.

B. La mayor oxidación de ácidos grasos deja glucosa para la glucogénesis.

C. La glucosa 6-fosfato es un activador alostérico de la glucógeno sintasa b.

D. El aumento del cociente insulina/glucagón favorece la glucogénesis.

PR4. La glucosa 6-fosfatasa es una proteína integral de la membrana del retículo endoplásmico. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a dicha proteína es correcta?

A. Si está glucosilada, el hidrato de carbono está en la porción de la proteína que se extiende al citosol.

B. Se sintetiza en los ribosomas que están libres por el citosol.

C. El dominio transmembranal consta de aminoácidos hidrófilos.

D. La señal deseada inicial es una secuencia señal hidrófoba aminoterminal.

PREGUNTAS PARA REFLEXIONAR

PPR1. ¿Cuál es la razón probable de los movimientos de sacudida de Jason?

PPR2. ¿Por qué el homogeneizado hepático se trató con detergentes? **Pista:** piénsese en qué lugar se localiza la enzima.

PPR3. ¿Por qué la glucemia de Jason no se vio afectada por el glucagón? **Pista:** ¿cuál es la función del glucagón en los sujetos normales que experimentan una disminución de la glucemia?

PPR4. ¿Por qué el urato y el lactato están elevados en un trastorno del metabolismo del glucógeno? **Pista:** ello se debe a una disminución del fosfato inorgánico (P_i), pero ¿a qué se debe dicha disminución del P_i?

PPR5. A. ¿Por qué los triacilgliceroles y el colesterol están elevados? **Pista:** la glucosa es la principal fuente de carbono para su síntesis.

B. ¿Por qué los cuerpos cetónicos no están elevados?

CASO 3: HIPERGLUCEMIA E HIPERCETONEMIA

Cuadro clínico del paciente: una mujer de 40 años llegó al hospital, acompañada de su marido, en estado de confusión y desorientación.

Anamnesis focalizada: tal como indicaba la pulsera que llevaba puesta, la paciente padecía diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) desde hacía 24 años. Su marido afirma que es la primera vez que acude a urgencias desde hace 2 años.

Exploración física (datos pertinentes): la paciente mostraba signos de deshidratación (como sequedad de membranas mucosas y piel, poca turgencia cutánea e hipotensión arterial) y acidosis (tal como respiración rápida y profunda [respiración de Kussmaul]). Su aliento tenía un olor ligeramente afrutado. La temperatura corporal era normal.

Resultados de las pruebas pertinentes: las pruebas clínicas de diagnóstico inmediato dieron resultados positivos para la glucosa y el acetoacetato y negativos para las proteínas. Los resultados de las pruebas analíticas realizadas por el laboratorio clínico son los siguientes:

	Paciente	Intervalo de referencia
Glucosa	414 mg/dl (23 mmol/l) **(A)**	70-99 (3,9-5,5)
Urea	8 mmol/l **(A)**	2,5-6,4
3-hidroxibutirato	350 mg/dl **(A)**	0-3
HCO_3^-	12 mmol/l **(B)**	22-28
Na^+	136 mmol/l	138-150
K^+	5,3 mmol/l	3,5-5,0
Cl^-	102 mmol/l	95-105
pH	7,1 **(B)**	7,35-7,45

A, alto; **B**, = bajo

La exploración microscópica de la orina de la paciente reveló infección urinaria.

Diagnóstico: la paciente sufre cetoacidosis diabética precipitada por la infección urinaria. [Nota: la diabetes aumenta el riesgo de infecciones como la infección urinaria.]

Tratamiento inmediato: se rehidrató a la paciente administrándole solución salina normal por vía intravenosa (i.v.). También se le administró insulina i.v. La glucemia, los cuerpos cetónicos y los electrólitos se determinaban periódicamente. Se inició un tratamiento con antibióticos para resolver la infección urinaria.

Tratamiento a largo plazo: la diabetes aumenta el riesgo de complicaciones macrovasculares (como arteriopatía coronaria e ictus) y de complicaciones microvasculares (como retinopatía, nefropatía y neuropatía). Deberá proseguirse con un control constante de estas complicaciones.

Pronóstico: la diabetes es la sexta causa de muerte por enfermedad en Estados Unidos. La esperanza de vida de los sujetos con diabetes es inferior a la de los sujetos sin diabetes.

Consejos relativos a la alimentación: controlar el aporte total de hidratos de carbono es fundamental para controlar la glucemia. Los hidratos de carbono deberían proceder de cereales integrales, verduras, legumbres y fruta. Se recomiendan productos lácteos desnatados y frutos secos y pescados ricos en ácidos grasos ω-3. Debería reducirse al mínimo la ingesta de grasas saturadas y grasas *trans*.

Maravillas de la genética: la destrucción autoinmunitaria de las células pancreáticas β es característica de la DM1. De los *loci* genéticos que confieren riesgo a la DM1, la región del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) situada en el cromosoma 6 es la que presenta una asociación más fuerte. La mayoría de los genes de la región HLA participan en la respuesta inmunitaria.

PREGUNTAS DE REVISIÓN: elija la mejor respuesta

PR1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la DM1 es correcta?

A. Puede establecerse el diagnóstico determinando la glucemia o la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sanguínea.

B. Durante los períodos de estrés fisiológico, el análisis de orina de un sujeto con DM1 probablemente daría negativo en azúcares reductores.

C. La DM1 se relaciona con obesidad y con un estilo de vida sedentario.

D. Las alteraciones metabólicas características observadas en la DM1 se deben a la insensibilidad a la glucosa y el glucagón.

E. El tratamiento con insulina exógena permite la normalización de la glucemia (normoglucemia).

PR2. La cetoacidosis diabética tiene lugar cuando la producción corporal de cetonas es superior al gasto. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas al metabolismo corporal de las cetonas es correcta? Los cuerpos cetónicos:

A. se sintetizan en la mitocondria a partir de la acetil-CoA producida por la oxidación de la glucosa.

B. son utilizados por muchos tejidos, en particular el hígado, después de convertirse en acetil-CoA.

C. incluyen el acetoacetato, que puede dar un olor afrutado al aliento.

D. requieren albúmina para ser transportados por el torrente circulatorio.

E. utilizados en el metabolismo energético son ácidos orgánicos que pueden sumarse a la carga protónica del cuerpo.

PR3. La lipólisis seguida de la β-oxidación de los productos de los ácidos grasos es necesaria para la generación de cuerpos cetónicos. ¿Cuál de estas afirmaciones relativas a la generación y uso de los ácidos grasos es correcta?

A. La β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es inhibida por la malonil-CoA.

B. La producción de ácidos grasos por lipólisis es regulada por aumento por la insulina.

C. La acetil-CoA procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos favorece el uso de piruvato para la gluconeogénesis por medio de la activación del complejo piruvato deshidrogenasa.

D. La β-oxidación de los ácidos grasos utiliza equivalentes reductores generados por la gluconeogénesis.

E. Los ácidos grasos producidos por lipólisis son absorbidos por el cerebro y oxidados para obtener energía.

PREGUNTAS PARA REFLEXIONAR

PPR1. En el momento del ingreso, la paciente presentaba hipoinsulinemia y se le administró insulina. ¿Por qué la hipoinsulinemia de la paciente provocó hiperglucemia? **Pista:** ¿cuál es la función de la insulina en el metabolismo de la glucosa?

PPR2. ¿Por qué la paciente presentaba glucosa en la orina (glucosuria)? ¿Qué relación tiene la glucosuria con el estado de deshidratación de la paciente?

PPR3. ¿Por qué la mayor parte de la acetil-CoA procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos se utiliza en la cetogénesis en lugar de oxidarse en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos?

PPR4. El equilibro de nitrógeno ¿era positivo o negativo, cuando la paciente llegó al hospital?

PPR5. ¿Qué respuesta a la cetoacidosis es evidente en la paciente? ¿Qué respuesta es probable que tenga lugar en el riñón? **Pista:** además de convertirse en urea, ¿cómo se elimina del cuerpo el amoníaco tóxico?

PPR6. ¿Qué sería cierto sobre la concentración de cuerpos cetónicos y glucosa durante los períodos de estrés fisiológico en sujetos en quienes la oxidación de ácidos grasos está alterada?

CASO 4: HIPOGLUCEMIA, HIPERCETONEMIA Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Cuadro clínico del paciente: A A.K., un hombre de 59 años con dificultades para hablar, ataxia (pérdida de la coordinación muscular esquelética) y dolor abdominal, le dejaron en urgencias.

Anamnesis focalizada: en urgencias ya le conocen de anteriores visitas. Tiene antecedentes de alcoholismo crónico desde hace 6 años. No hay conocimiento de que consuma drogas ilegales. En esta visita a urgencias, A.K. reconoce que el día anterior bebió mucho, pero no recuerda si comió algo durante todo ese tiempo. Hay indicios de que recientemente ha vomitado, pero no hay presencia de sangre.

Exploración física (datos pertinentes): de la exploración física destacó el aspecto demacrado del paciente. (Posteriormente se determinó su índice de masa corporal que era de 17,5, lo que lo situaba en la categoría de malnutrición calórica.) Presentaba las mejillas eritematosas (de color rojo) debido a la dilatación de los vasos sanguíneos de la piel (telangiectasia). El movimiento ocular era normal. No se observaba ni ictericia ni edema (inflamación debida a la retención de líquidos). El hígado era de tamaño ligeramente mayor. Las pruebas analíticas de diagnóstico inmediato revelaron hipoglucemia e hipercetonemia (en forma de acetoacetato). Se extrajo una muestra de sangre y se envió al laboratorio clínico.

Resultados de las pruebas pertinentes:

	Paciente	Intervalo de referencia
Etanol	180 mg/dl **(A)**	(>80 se considera positivo en la prueba de alcoholemia)
Glucosa	58 mg/dl **(B)**	70-99
Lactato	23 mg/dl **(A)**	5-15
Ácido úrico	7,0 mg/dl	2,5-8,0
3-hidroxibutirato	50 mg/dl **(A)**	0-3,0
Bilirrubina total	1,5 mg/dl **(A)**	0,3-1,0
Bilirrubina directa	0,5 mg/dl **(A)**	0,1-0,3
Albúmina	3,0 g/dl **(B)**	3,5-5,8
Aspartato transaminasa (AST)	130 U/l **(A)**	0-35
Alanina transaminasa (ALT)	75 U/l **(A)**	0-35
Tiempo de protrombina	15,5 s **(A)**	11,0-13,2

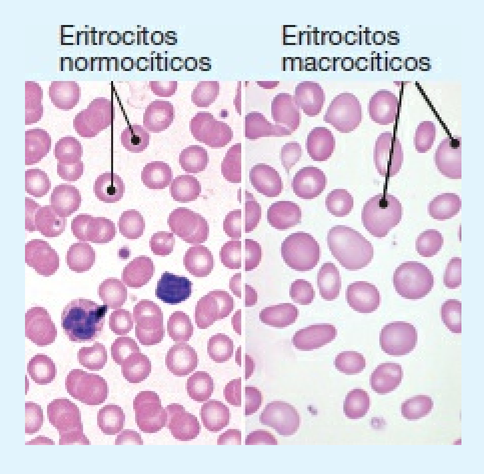
A, alto; **B,** bajo

Otras pruebas: el recuento sanguíneo completo y la extensión sanguínea revelaron anemia macrocítica (imagen de la derecha). Se pidieron las concentraciones de folato y vitamina B_{12}.

Diagnóstico: alcoholismo.

Tratamiento (inmediato): se administraron tiamina y glucosa por vía intravenosa.

Pronóstico: el alcoholismo (dependencia de alcohol) es la tercera causa más frecuente de muerte evitable en Estados Unidos. Las personas alcohólicas corren un mayor riesgo de cirrosis hepática, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal y algunos cánceres.



Consejos relativos a la alimentación: las personas con alcoholismo sufren un mayor riesgo de carencias vitamínicas debido a la menor ingesta y absorción. La carencia de tiamina (vitamina B_1) es frecuente y suele tener consecuencias, tales como el síndrome de Wernicke-Kórsakov con sus efectos neurológicos. Se requiere tiamina pirofosfato (TPP), la forma coenzimática, para la oxidación mediada por *deshidrogenasa* de α-cetoácidos (tales como piruvato) así como la transferencia de grupos cetol de dos carbonos por parte de la *transcetolasa* en las interconversiones reversibles del azúcar en la vía de las pentosas fosfato.

Maravillas de la genética: el acetaldehído, el producto de la oxidación del etanol por parte de la enzima hepática y citosólica *alcohol deshidrogenasa (ALDH)* que requiere dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), es oxidado a acetato por la *aldehído deshidrogenasa (ADH2)* mitocondrial que requiere NAD^+. La mayoría de los sujetos originarios de Asia Oriental (pero no los europeos o los africanos) tienen un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que hace que la *ALDH2* sea básicamente inactiva. Esto produce enrojecimiento facial inducido por aldehído e intoxicación de leve a moderada tras el consumo de pequeñas cantidades de etanol.

PREGUNTAS DE REVISIÓN: elija la mejor respuesta

PR1. Muchas de las consecuencias metabólicas del consumo excesivo y crónico de alcohol observadas en el paciente se deben a un aumento del cociente entre la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y la forma oxidada (NAD^+) tanto en el citoplasma como en la mitocondria. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a los efectos del aumento de NADH mitocondrial es correcta?

A. La oxidación de los ácidos grasos aumenta.

B. La gluconeogénesis aumenta.

C. La lipólisis está inhibida.

D. El ciclo de los ácidos tricarboxílicos está inhibido.

E. La reducción de malato a oxalacetato en la lanzadera de malato-aspartato es mayor.

PR2. El etanol también puede ser oxidado por enzimas del citocromo P450 (CYP) y la CYP2E1 es un ejemplo importante. La CYP2E1, que es inducible por etanol, genera especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) en el metabolismo del etanol. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a las proteínas CYP es correcta?

A. Las proteínas CYP son dioxigenasas que contienen un grupo hemo.

B. Las proteínas CYP de la membrana mitocondrial interna participan en reacciones de desintoxicación.

C. Las proteínas CYP de la membrana del retículo endoplásmico liso participan en la síntesis de hormonas esteroideas, ácidos biliares y calcitriol.

D. Las ROS como el peróxido de hidrógeno generado por la CYP2E1 pueden ser oxidadas por la glutatión peroxidasa.

E. La vía de las pentosas fosfato constituye una fuente importante de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) que proporciona los equivalentes reductores necesarios para que las proteínas CYP sean activas y para la regeneración del glutatión funcional.

PR3. Se sabe que el alcohol modula la concentración de serotonina en el sistema nervioso central, donde actúa como neurotransmisor. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la serotonina es correcta? La serotonina:

A. está asociada a depresión y ansiedad.

B. es degradada por metilación por la monoaminooxidasa, que también degrada las catecolaminas.

C. es liberada por las plaquetas activadas.

D. se sintetiza a partir de tirosina en un proceso de dos pasos que utiliza una hidroxilasa que requiere tetrahidrobiopterina y una carboxilasa que requiere

fosfato de piridoxal.

PR4. El consumo excesivo y crónico de alcohol constituye una de las primeras causas de pancreatitis aguda, una enfermedad inflamatoria dolorosa causada por la autodigestión de la glándula por activación prematura de enzimas pancreáticas. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas al páncreas es correcta?

A. Sería de esperar que la autodigestión del páncreas disminuyera las proteínas pancreáticas sanguíneas.

B. En los sujetos que evolucionan de pancreatitis aguda a crónica, con las alteraciones estructurales características responsables de reducir la función pancreática, la diabetes y la esteatorrea constituyen observaciones esperables.

C. En respuesta a la secretina, el páncreas exocrino segrega protones para reducir el pH en la luz intestinal.

D. También puede observarse pancreatitis en sujetos con hipercolesterolemia.

PREGUNTAS PARA REFLEXIONAR

PPR1. A. ¿Qué efecto tiene el aumento del NADH citosólico observado en el metabolismo del etanol en la glucólisis? **Pista:** ¿qué coenzima se requiere en la glucólisis?

B. ¿Cómo se relaciona esto con el hígado graso (esteatosis) habitualmente observado en los sujetos con dependencia alcohólica?

PPR2. ¿Por qué debería recomendarse a los sujetos con antecedentes de crisis gotosas que redujeran la ingesta de etanol?

PPR3. ¿Por qué el tiempo de protrombina debería verse afectado en los sujetos con dependencia alcohólica?

PPR4. Las carencias de folato y vitamina B_{12} causan la anemia macrocítica que puede observarse en los sujetos alcohólicos. ¿Por qué es recomendable determinar la concentración de vitamina B_{12} antes de administrar complementos de folato a un sujeto con anemia macrocítica?

II. RESPUESTAS DE LOS CASOS CLÍNICOS

CASO 1: respuestas a las preguntas de revisión

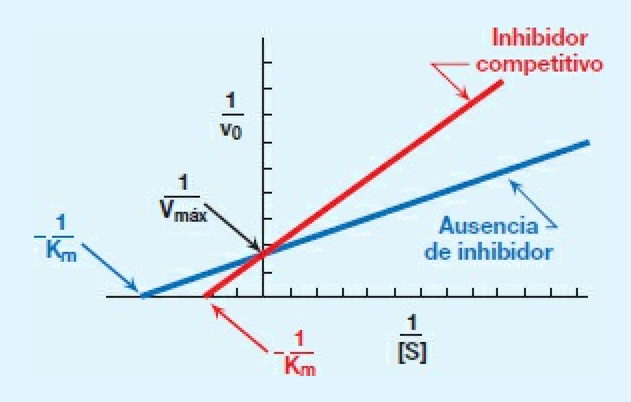
PR1. Respuesta = B. La fosfatidilcolina es un fosfolípido a base de glicerol, derivado de fosfato de diacilglicerol (ácido fosfatídico) y difosfato de citidina-colina. Los gangliósidos derivan de ceramidas, lípidos con una estructura de esfingosina. Las prostaglandinas de las dos series derivan del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos. La esfingomielina

es un esfingolípido derivado de la ceramida. La vitamina D deriva de un intermediario de la vía biosintética del esterol colesterol.

PR2. Respuesta = A. Las estatinas inhiben la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, impidiendo por tanto la reducción de la HMG-CoA a mevalonato y disminuyendo la biosíntesis de colesterol (v. figura). La disminución del contenido de colesterol causada por las estatinas produce el movimiento de la proteína de unión al elemento regulador del esterol (PUERE-2) unida a la proteína de activación de la escisión de PUERE (SCAP) de la membrana reticular endoplásmica a la membrana de Golgi, donde la PUERE-2 se escinde, generando un factor de transcripción que se desplaza del núcleo y se une al elemento regulador del esterol situado por encima de los genes de la HMG-CoA reductasa y el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumentando su expresión. Los humanos no pueden degradar el núcleo esteroide a CO_2 + H_2O. Los fijadores de ácidos biliares, como la colestiramina, impiden la absorción de sales biliares por parte del hígado, por lo que aumenta su excreción. Entonces el hígado absorbe colesterol a través del receptor de LDL y lo utiliza para sintetizar ácidos biliares, por lo que se reduce la concentración sanguínea de colesterol. Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de colesterol, y la vitamina D a partir de un intermediario (7-deshidrocolesterol) de la vía biosintética del colesterol. En consecuencia, sería de esperar que la inhibición de la síntesis de colesterol también disminuyera.

2 Acetil-CoA
→ CoA
Acetoacetil-CoA (4C)
Acetil-CoA → → CoA
HMG-CoA (6C)
2 NADPH + 2 H^+ → 2 $NADP^+$ — *HMG-CoA reductasa* — Estatinas
Mevalonato (6C)
3 ATP → 3 ADP + P_i → CO_2
(5C) Isopentenil pirofosfato ↔ Dimetilalil pirofosfato (5C)
→ PP_i
Geranil pirofosfato (10C)
Isopentenil pirofosfato → → PP_i
Farnesil pirofosfato (15C) ---→ Ubiquinona, dolicol; Prenilación de proteínas
Farnesil pirofosfato →
NADPH + H^+ → $NADP^+$ → 2 PP_i
Escualeno (30C)
NADPH + H^+ → $NADP^+$
Lanosterol (30C) (cíclico)
7-Deshidrocolesterol —UV→ Vitamina D
Ácido cólico (ácido biliar) ← *7-α-hidroxilasa* — Colesterol (27C) → Hormonas esteroideas
Ácidos biliares

PR3. Respuesta = C. Los inhibidores competitivos se unen en el mismo sitio que el sustrato e impiden la unión del sustrato. Ello provoca un aumento de la K_m aparente, aquella concentración de sustrato que proporciona la mitad de la velocidad máxima ($V_{máx}$). No obstante, puesto que la inhibición puede revertirse añadiendo sustrato adicional, la $V_{máx}$ no se altera (v. figura). Son los inhibidores no competitivos los que disminuyen la $V_{máx}$ aparente y no tienen efecto sobre la K_m.



PR4. Respuesta = F. El activador tisular del plasminógeno convierte el

plasminógeno en plasmina que degrada la fibrina (fibrinólisis), lo que degrada el coágulo (trombólisis). El ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la ciclooxigenasa, es un fármaco antiplaquetario. La antitrombina III (ATIII) elimina trombina de la sangre y su acción está potenciada por la heparina. El complejo de proteína C activada (APC) escinde los factores de proteínas accesorias FVa y FVIIIa. La ATIII y la APC participan en la anticoagulación. El FXIII es una transglutaminasa que atraviesa la red de fibrina. La vitamina K es una vitamina liposoluble necesaria para la γ-carboxilación de FII, FVII, FIX y FX. La warfarina impide la regeneración de la forma reducida funcional de la vitamina K.

PR5. Respuesta = D. En situación de hipoxia, la fosforilación a nivel de sustrato de la glucólisis proporciona trifosfato de adenosina (ATP). La fosforilación oxidativa es inhibida por la ausencia de O_2. Puesto que la síntesis de ATP por parte de la fosforilación oxidativa controla la respiración celular, el transporte de electrones está inhibido. El aumento resultante del cociente entre la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y la forma oxidada (NAD^+) inhibe el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y el complejo piruvato deshidrogenasa.

PR6. Respuesta = D. Los nucleótidos marcados con moléculas fluorescentes permiten detectar la secuencia base del ADN de interés. El ADN complementario (ADNc) se genera a partir del ARNm procesado y no debería contener el promotor. Los didesoxinucleótidos carecen del 3'-OH necesario para formar el enlace fosfodiéster 3'→5' que une los nucleótidos y, en consecuencia, terminará la síntesis de ADN. El ADN genómico obtenido a partir de leucocitos aislados de una muestra de sangre sería la fuente de ADN.

CASO 1: respuestas a las preguntas para reflexionar

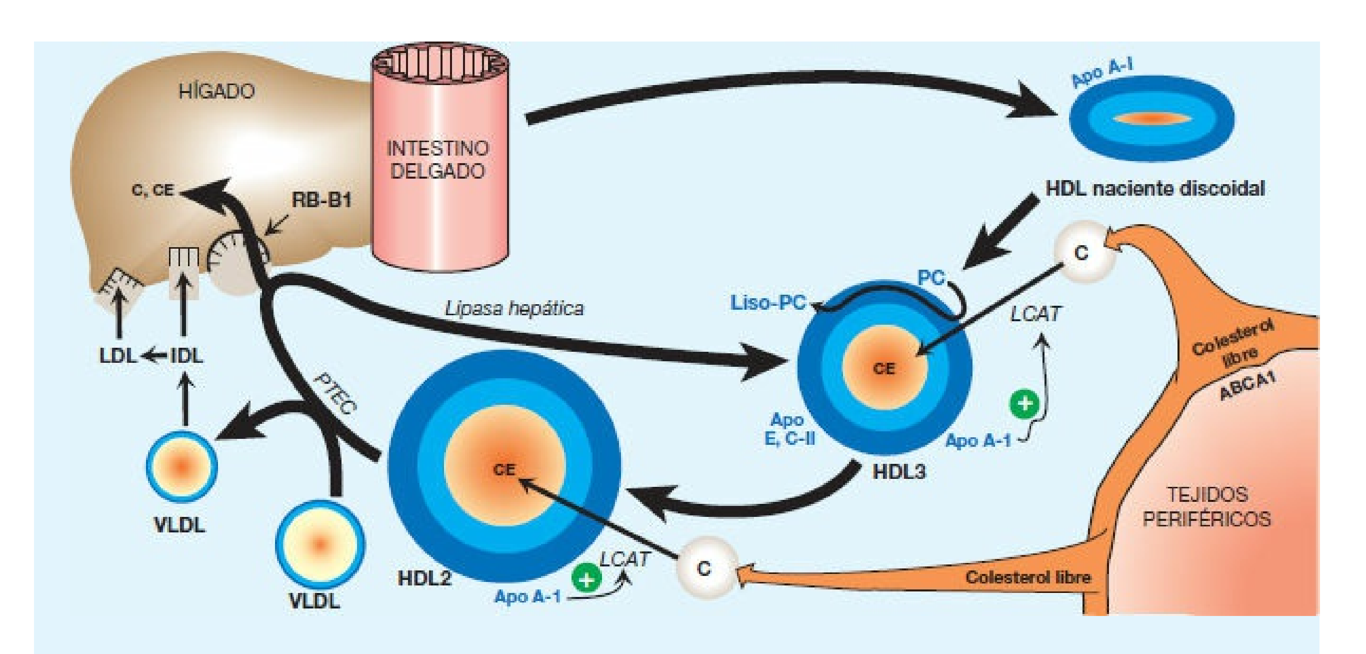
PPR1. El fenotipo sería el mismo. En el déficit familiar de apolipoproteína B-100, los receptores de las LDL son normales en cuanto a número y función, pero el ligando del receptor está alterado de manera que la unión al receptor disminuye. Esta disminución provoca un aumento de la concentración sanguínea de LDL con hipercolesterolemia. [Nota: el fenotipo sería el mismo en sujetos con una mutación de ganancia de función de la PCSK9, la proteasa que disminuye el reciclado de receptor de LDL, lo que aumenta su degradación.] En el caso de la isoforma de la apolipoproteína E-2, los quilomicrones restantes y las lipoproteínas de densidad intermedia se acumularían en la sangre.

PPR2. El ácido acetilsalicílico inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, la síntesis de prostaglandinas (PG) como la PGI_2 de las células endoteliales vasculares, y tromboxanos (TX) como el TXA_2 en

plaquetas activadas. El TXA_2 favorece la vasoconstricción y la formación de un trombo plaquetario, mientras que la PGI_2 inhibe estos fenómenos. Puesto que las plaquetas son enucleadas, no pueden superar esta inhibición sintetizando más COX. En cambio, las células endoteliales tienen núcleo. Así pues, el ácido acetilsalicílico inhibe la formación de coágulos sanguíneos impidiendo la producción de TXA_2 mientras la plaqueta viva.

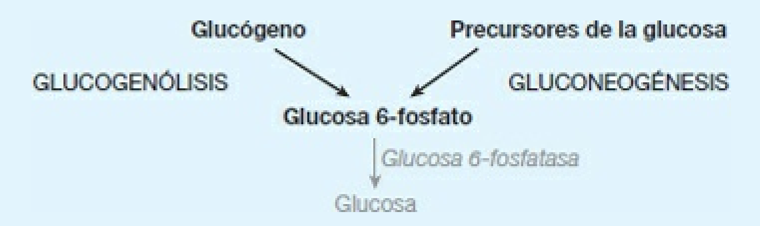
PPR3. La disminución de ATP (como resultado de una disminución de O_2 y, por tanto, de una disminución de la fosforilación oxidativa) provoca un aumento del monofosfato de adenosina (AMP). Éste activa alostéricamente la fosfofructocinasa-1, la enzima regulada clave de la glucólisis. El aumento de la glucólisis aumenta la producción de ATP por parte de la fosforilación a nivel de sustrato. También aumenta el cociente entre las formas oxidadas y reducidas de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). En condiciones anaerobias, el piruvato producido en la glucólisis es reducido a lactato por la lactato deshidrogenasa mientras el NADH es oxidado a NAD^+. Este último es necesario para proseguir con la glucólisis. Puesto que, comparado con la fosforilación oxidativa, en la fosforilación a nivel de sustrato se producen pocas moléculas de ATP por molécula de sustrato, en condiciones anaerobias se produce un aumento compensador de la glucólisis.

PPR4. La lipoproteína de alta densidad (HDL) actúa en el transporte «inverso» de colesterol. Absorbe colesterol de los tejidos no hepáticos (periféricos) (p. ej., la capa endotelial de las arterias) y lo lleva al hígado (v. figura más adelante). El transportador ABCA1 interviene en el transporte de colesterol por parte de la HDL. El colesterol es esterificado por la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) que requiere apo A-1 como coenzima. Algún éster de colesterilo es transferido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC) a cambio de triacilglicerol. El resto es absorbido por un receptor barredor (RB-B1) de la superficie de los hepatocitos. El hígado puede utilizar el colesterol de la HDL en la síntesis de ácidos biliares. La eliminación de colesterol de las células endoteliales impide su acumulación (en forma de colesterol o de éster de colesterilo), lo que disminuye el riesgo de cardiopatía. [Nota: en cambio, la LDL transporta colesterol del hígado a los tejidos periféricos.]



CASO 2: respuestas a las preguntas de revisión

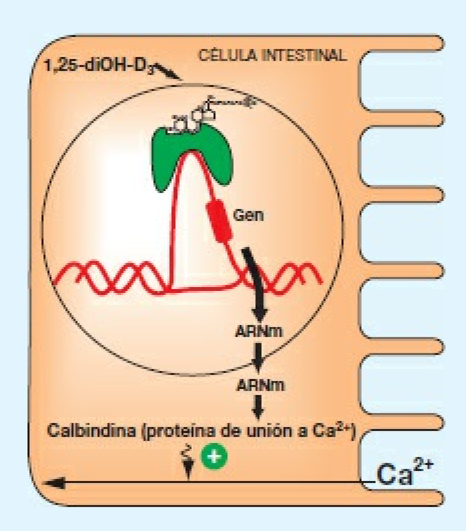
PR1. Respuesta = A. La carencia de glucosa 6-fosfatasa impide que la glucosa 6-fosfato generada por glucogenólisis y gluconeogénesis sea desfosforilada y liberada al torrente circulatorio (v. figura más abajo). La glucemia disminuye y como consecuencia se produce una hipoglucemia grave en ayunas. [Nota: los síntomas de Jason no han aparecido hasta hace poco porque a los 4 meses los intervalos de tiempo entre comidas son más largos.] La hipoglucemia estimula la liberación de glucagón, que conduce a la fosforilación y activación de la glucógeno fosforilasa cinasa que fosforila y activa la glucógeno fosforilasa. También se libera adrenalina que lleva a la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. No obstante, los ácidos grasos característicos no sirven como sustrato de la gluconeogénesis. Los transportadores de glucosa del hígado y los riñones son insensibles a la insulina.



PR2. Respuesta = C. La vitamina D es una vitamina liposoluble que actúa como hormona esteroidea. Unida a su receptor nuclear intracelular, aumenta la transcripción del gen de la calbindina, una proteína transportadora de calcio del intestino (v. figura). La vitamina D no se une al receptor de membrana y no produce segundos mensajeros. Puede sintetizarse en la piel por acción de la luz ultravioleta sobre un intermediario de la síntesis de colesterol, el 7-deshidrocolesterol. De las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), sólo la

vitamina K actúa como coenzima.

PR3. Respuesta = C. La glucosa 6-fosfato es un efector alostérico positivo de la glucógeno sintasa b inhibida covalentemente (fosforilada). Con el aumento de la glucosa 6-fosfato, se activa la síntesis de glucógeno y los depósitos de glucógeno aumentan tanto en el hígado como en el riñón. La mayor disponibilidad de glucosa 6-fosfato también estimula la glucólisis. El aumento de la glucólisis proporciona sustratos para la lipogénesis, lo que aumenta la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles (TAG). En la hipoglucemia, el cociente insulina/glucagón es bajo, no alto.



PR4. Respuesta = D. La acción sobre las proteínas de membrana tiene lugar inicialmente en el retículo endoplásmico (RE) por una secuencia señal hidrófoba aminoterminal. La glucosilación es la modificación postraduccional más frecuente hallada en proteínas. La porción glucosilada de las proteínas de membrana se encuentra en la cara externa. El dominio que abarca la membrana consta de ~22 aminoácidos hidrófobos. Las proteínas destinadas a la secreción o a la membrana, la luz del RE, el aparato de Golgi o los lisosomas se sintetizan en ribosomas asociados al RE.

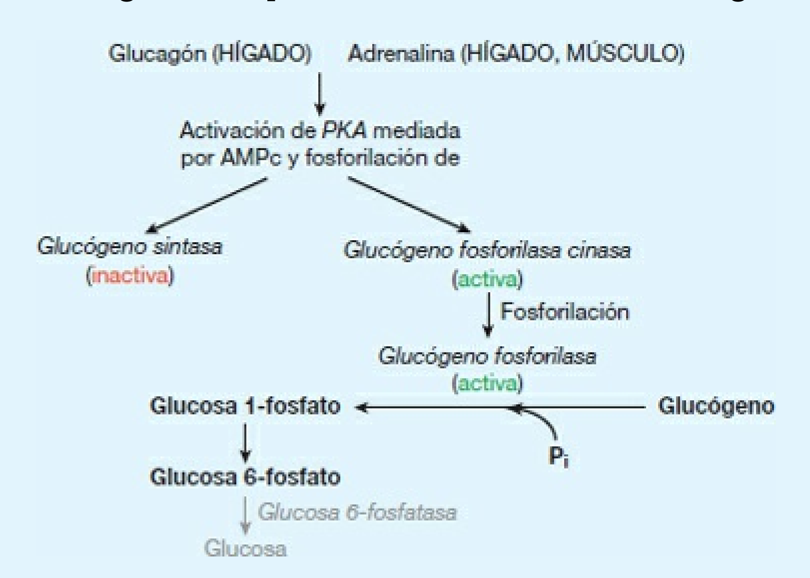
CASO 2: respuestas a las preguntas para reflexionar

PPR1. Las sacudidas se deben a la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia y están mediadas por el aumento de adrenalina. La respuesta adrenérgica incluye temblores y sudoración. La neuroglucopenia (alteración en la distribución de glucosa al cerebro) produce un trastorno en la función cerebral que puede ser causa de convulsiones, coma y la muerte. Aparecen síntomas neuroglucopénicos si la hiperglucemia persiste.

PPR2. Los detergentes son moléculas anfipáticas (es decir que tienen tanto regiones hidrófilas [polares] como hidrófobas [no polares]). Los detergentes solubilizan las membranas, por lo que alteran su estructura. Si el problema

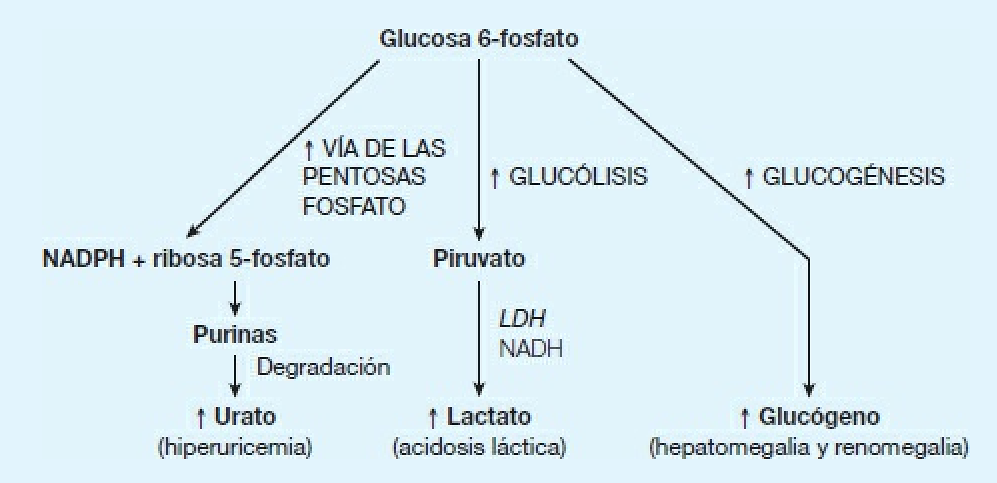
fuera la translocasa necesaria para desplazar el sustrato de glucosa 6-fosfato al RE, antes que la fosfatasa, la alteración de la membrana del RE permitiría el acceso del sustrato a la fosfatasa.

PPR3. El glucagón, una hormona peptídica que se libera en la hipoglucemia, se une a su receptor de la membrana plasmática acoplado a proteína G en los hepatocitos. La subunidad α_s de la proteína G trimérica se activa (el difosfato de guanosina es sustituido por trifosfato de guanosina), se separa de las subunidades β y γ y activa la adenilato ciclasa que genera monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). El AMPc activa la proteína cinasa A (PKA) que fosforila y activa la glucógeno fosforilasa. La fosforilasa degrada glucógeno, generando glucosa 1-fosfato que se convierte en glucosa 6-fosfato. Si hay carencia de glucosa 6-fosfatasa, el proceso de degradación se detiene aquí (v. figura). Por consiguiente, la administración de glucagón no sirve para provocar un aumento de la glucemia. [Nota: la adrenalina debería ser igual de ineficaz.]



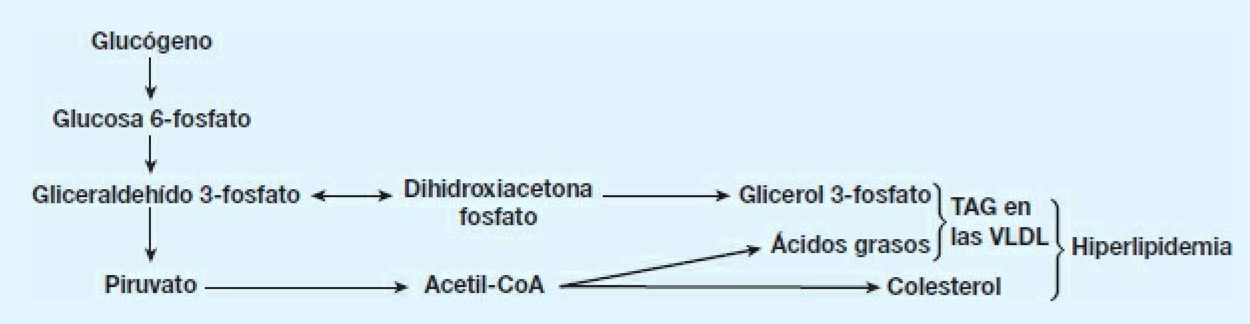
PPR4. La disponibilidad de fosfato inorgánico (P_i) disminuye porque éste queda retenido en forma de intermediarios glucolíticos fosforilados a causa de la regulación por aumento de la glucólisis debida al aumento de glucosa 6-fosfato. El urato es elevado porque la retención de P_i reduce la capacidad para fosforilar difosfato de adenosina (ADP) a ATP y la disminución de ATP provoca un aumento del monofosfato de adenosina (AMP). El AMP es degradado a urato. Además, la disponibilidad de glucosa 6-fosfato estimula la vía de las pentosas fosfato, lo cual provoca un aumento de la ribosa 5-fosfato (procedente de la ribulosa 5-fosfato) y, consecuentemente, un aumento en la síntesis de purinas. Las purinas sintetizadas que no son necesarias se degradan a urato (v, figura más abajo). [Nota: la disminución de P_i reduce la actividad de la glucógeno fosforilasa, lo que produce un aumento de los depósitos de glucógeno con una estructura normal.] El

lactato es elevado porque la menor fosforilación de ADP a ATP disminuye la respiración celular (control respiratorio) porque estos procesos están acoplados. Como consecuencia, el complejo I de la cadena de transporte de electrones no puede oxidar el dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH) procedente de la glucólisis. En lugar de ello, es oxidado por la lactato deshidrogenasa (LDH) citosólica con su coenzima NADH mientras el piruvato es reducido a lactato. [Nota: el piruvato aumenta debido al aumento de la glucólisis.] El lactato se ioniza, liberando protones (H^+) y causando acidosis metabólica (pH bajo causado en este caso por la mayor producción de ácido). La compensación respiratoria provoca un aumento de la frecuencia respiratoria.



PPR5. El aumento de la glucólisis produce una mayor disponibilidad de glicerol 3-fosfato para la síntesis hepática de TAG. Además, algunos de los piruvatos generados en la glucólisis serán descarboxilados oxidativamente a acetilcoenzima A (acetil-CoA). No obstante, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos se inhibe con el aumento de NADH y la acetil-CoA es transportada al citosol en forma de citrato. El aumento de acetil-CoA en el citosol incrementa la síntesis de ácidos grasos. Recuérdese que el citrato es un activador alostérico de la acetil-CoA carboxilasa (ACC). El malonil producido por la ACC inhibe la oxidación de ácidos grasos en el paso I de la carnitina palmitoiltransferasa. Puesto que la oxidación mitocondrial de ácidos grasos genera el sustrato acetil-CoA para la cetogénesis hepática, la concentración de cuerpos cetónicos no aumenta. Los ácidos grasos son esterificados a la estructura de glicerol, lo que provoca un aumento de los TAG enviados fuera del hígado como componentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). [Nota: la hipoglucemia provoca la liberación de adrenalina y la activación de la lipólisis de TAG con liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio. Los ácidos grasos se utilizan en la síntesis hepática de TAG.] La acetil-CoA también constituye un sustrato para la síntesis de colesterol. Así pues, el aumento de la glucólisis produce la

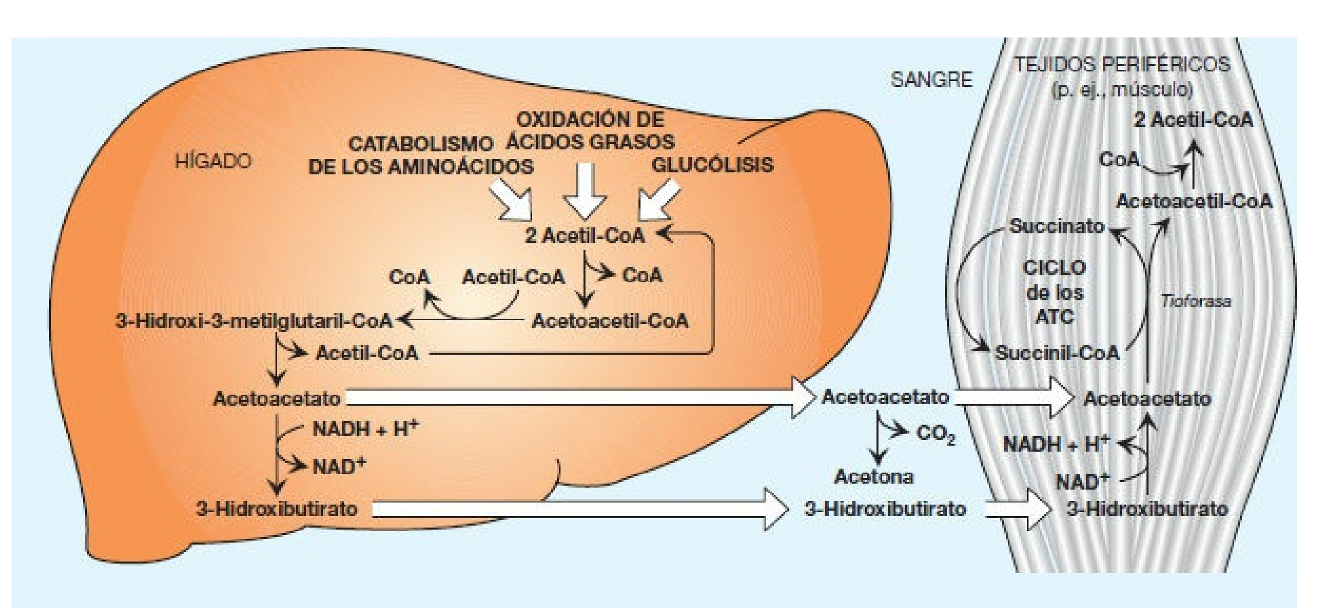
hiperlipidemia observada en el paciente (v. figura).



CASO 3: respuestas a las preguntas de revisión

PR1. Respuesta correcta = A. La diabetes se caracteriza por hiperglucemia. La hiperglucemia crónica puede producir la glucosilación no enzimática (glicación) de hemoglobina (Hb) que produce HbA_{1c}. Así pues, la determinación de la concentración sanguínea de glucosa o HbA_{1c} sirve para diagnosticar diabetes. En respuesta al estrés fisiológico (p. ej., una infección urinaria), la secreción de hormonas contrarreguladoras (como las catecolaminas) produce un aumento de la glucemia. La glucosa es un azúcar reductor. La diabetes de tipo 2 (DM2) se relaciona con obesidad y un estilo de vida sedentario y es causada por insensibilidad a la insulina (resistencia a insulina). La DM1 se debe a ausencia de insulina resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Incluso los sujetos sometidos a un programa estricto de control de la glucemia no consiguen alcanzar un estado de normoglucemia.

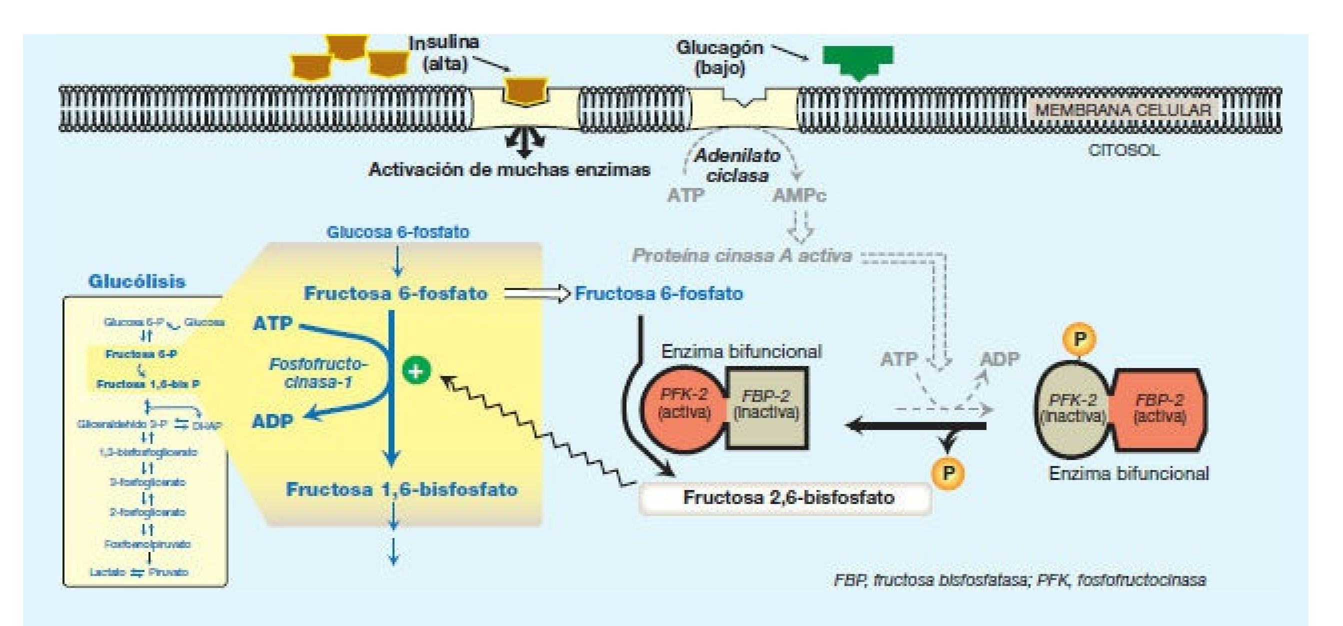
PR2. Respuesta correcta = E. El 3-hidroxibutirato y el acetoacetato son ácidos orgánicos y su ionización contribuye a la carga protónica del cuerpo. Los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias de los hepatocitos utilizando acetil-coenzima A (acetil-CoA), generado principalmente a partir de la β-oxidación de ácidos grasos (v. figura en pàg. 502). Puesto que son hidrosolubles, no requieren un transportador. El hígado no puede utilizarlos porque carece de la enzima tioforasa, que desplaza la CoA de la succinil-CoA al acetoacetato para convertirlo en dos moléculas de acetil-CoA. La acetona liberada en el aliento puede dar un olor afrutado.



PR3. Respuesta correcta = A. La malonil-CoA, un intermediario de la síntesis de ácidos grasos, inhibe la β-oxidación de ácidos grasos a través de la inhibición de la carnitina palmitoiltransferasa I. La lipólisis tiene lugar cuando el cociente entre la insulina y las hormonas contrarreguladoras disminuye. La acetil-CoA, el producto de la β-oxidación de ácidos grasos, inhibe la piruvato deshidrogenasa (PDH) a través de la activación de PDH cinasa, y activa la piruvato carboxilasa. A continuación la acetil-CoA impulsa al piruvato a la gluconeogénesis. La β-oxidación genera la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), el equivalente reductor necesario para la gluconeogénesis. La barrera hematoencefálica inhibe el uso de ácidos grasos por parte del cerebro.

CASO 3: respuestas a las preguntas para reflexionar

PPR1. La hipoinsulinemia produce hiperglucemia porque se requiere insulina para que el músculo y el tejido adiposo absorban la glucosa sanguínea. El transportador de glucosa (GLUT-4) es insulinodependiente en cuanto a que requiere insulina para desplazar el transportador a la superficie de la célula desde los depósitos intracelulares. También se requiere insulina para suprimir la gluconeogénesis hepática. La insulina suprime la liberación de glucagón de las células pancreáticas α. El aumento resultante del cociente insulina/glucagón provoca la desfosforilación y activación del dominio cinasa de la fosfofructocinasa-2 (PFK-2) bifuncional. La fructosa 2,6-bisfosfato producida por la PFK-2 inhibe la fructosa 1,6-bisfosfatasa, por lo que inhibe la gluconeogénesis, y activa la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) de la glucólisis (v. figura). En situación de hipoinsulinemia, la imposibilidad de absorber glucosa de la sangre al mismo tiempo que ésta llega a la sangre produce hiperglucemia.



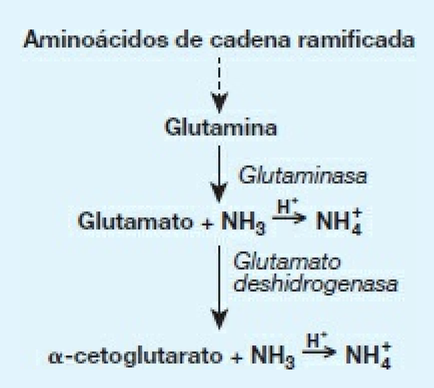
PPR2. La glucemia ha excedido la capacidad del riñón para reabsorber glucosa (por medio de un transportador de glucosa dependiente de sodio [SGLT]). La concentración elevada de glucosa en la orina extrae agua del cuerpo osmóticamente. Ello aumenta la necesidad de orinar (poliuria) con pérdida de agua que provoca deshidratación.

PPR3. El NADH generado en la β-oxidación de ácidos grasos inhibe el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) en los tres pasos productores de NADH. Esto desvía la acetil-CoA de la oxidación en el ciclo de los ATC y lo redirige para ser utilizado como sustrato en la cetogénesis hepática.

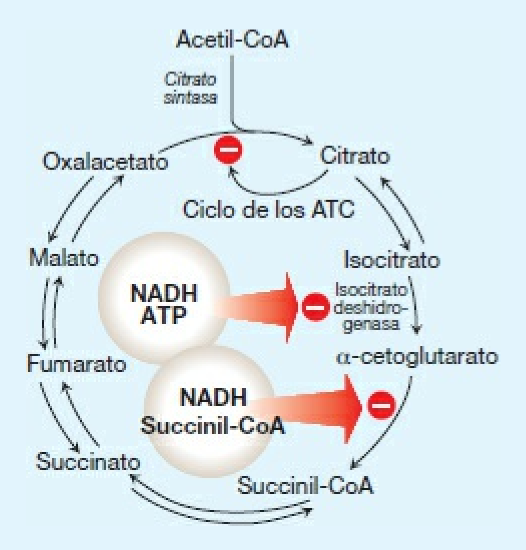
PPR4. El paciente se hallaba en una situación de equilibrio de nitrógeno negativo: salía más nitrógeno del que entraba. Ello se refleja en la elevación de la concentración de urea observada en el paciente (v. figura). [Nota: el valor de la urea también refleja deshidratación.] La proteólisis muscular y el catabolismo de los aminoácidos tienen lugar como resultado de la disminución de insulina. (Recuérdese que el músculo esquelético no expresa el receptor de glucagón). El catabolismo de los aminoácidos produce amoníaco (NH_3) que se convierte en urea en el ciclo hepático de la urea y se envía a la sangre. [Nota: se da cuenta de la urea de la orina como nitrógeno ureico urinario (UUN).]



PPR5. La respiración de Kussmaul observada en el paciente es una respuesta respiratoria a la acidosis metabólica. La hiperventilación desprende dióxido de carbono (CO_2) y agua, reduciendo la concentración de protones (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-) tal como se refleja en la siguiente ecuación:



La respuesta renal incluye, en parte, la excreción de H^+ en forma de amonio (NH_4^+). La degradación de aminoácidos de cadena ramificada en el músculo esquelético provoca la liberación de gran cantidad de glutamina en la sangre. Los riñones absorben y catabolizan la glutamina generando NH_3^+ en el proceso. El NH_3^+ se convierte en NH_4^+ por la secreción de H^+ y se excreta (v. figura). [Nota: cuando los cuerpos cetónicos son muchos, los enterocitos pasan a utilizarlos como combustible en lugar de glutamina. Esto aumenta la cantidad de glutamina que llega al riñón.]

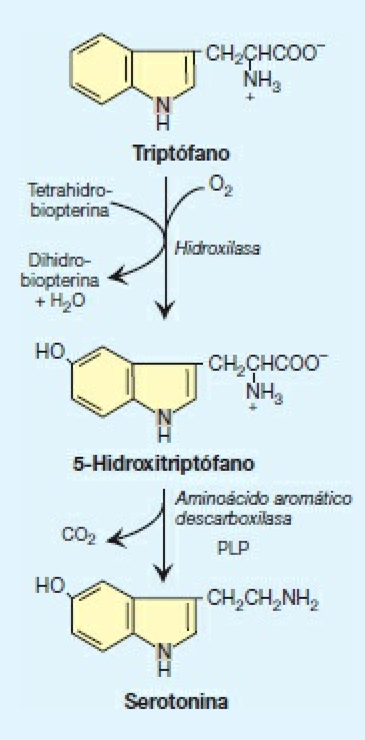


PPR6. Puesto que la β-oxidación de ácidos grasos proporciona el sustrato acetil-CoA para la cetogénesis, la alteración de la β-oxidación reduce la capacidad para sintetizar cuerpos cetónicos. Éstos son una alternativa al uso de glucosa y, en consecuencia, la dependencia de glucosa aumenta. Puesto que la β-oxidación de ácidos grasos también proporciona NADH y los trifosfatos de

nucleósidos necesarios para la gluconeogénesis, la producción de glucosa disminuye. El resultado es una hipoglucemia hipocetósica. Recuérdese que es lo que se vio en la carencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (ADCM).

CASO 4: respuestas a las preguntas de revisión

PR1. Respuesta = D. El aumento de la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) en las mitocondrias disminuye el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC), la oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis. El NADH inhibe la reacción de la isocitrato deshidrogenasa, el paso clave regulado del ciclo de los ATC, y la reacción de la α-cetoglutarato deshidrogenasa (v. figura). También favorece la reducción de oxalacetato a malato (no de malato a oxalacetato), reduciendo la disponibilidad de oxalacetato para la condensación con acetil-coenzima A (acetil-CoA) en el ciclo de los ATC y para la gluconeogénesis. La oxidación de ácidos grasos requiere NAD^+ para el paso de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y, en consecuencia, es inhibida por el aumento de NADH. La menor oxidación de ácidos grasos disminuye la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y acetil-CoA (el activador alostérico de la piruvato carboxilasa) necesario para la gluconeogénesis. La lipólisis se activa en ayunas como consecuencia de la caída de insulina y el aumento de catecolaminas provoca la activación de la lipasa sensible a hormonas.

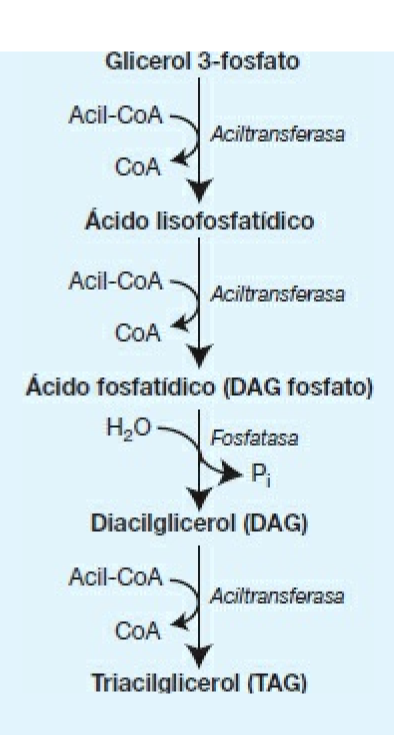


PR2. Respuesta = E. La parte oxidativa irreversible de la vía de las pentosas

fosfato proporciona el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) que proporciona los equivalentes reductores necesarios para la actividad de las proteínas del citocromo P450 (CYP) y para la regeneración de glutatión (reducido) funcional. También constituye una fuente importante de NADPH para los procesos biosintéticos reductores del citosol, tales como la síntesis de ácidos grasos y colesterol. Las proteínas CYP son monooxigenasas (oxidasas de función combinada). Incorporan un átomo de O procedente del O_2 al sustrato mientras el otro es reducido a agua. Las proteínas CYP de la membrana del retículo endoplásmico liso participan en reacciones de desintoxicación. Las de la membrana mitocondrial interna intervienen en la síntesis de hormonas esteroideas, ácidos biliares y calcitriol. Las especies reactivas de oxígeno son reducidas por la glutatión peroxidasa a medida que se oxida el glutatión.

PR3. Respuesta = C. La serotonina es liberada por plaquetas activadas y provoca vasoconstricción y agregación plaquetaria. [Nota: las plaquetas no sintetizan serotonina, pero absorben la que se sintetiza en el intestino y se segrega al torrente circulatorio.] La serotonina está asociada a sensación de bienestar. Es degradada por la monoaminooxidasa (MAO) que cataliza la desaminación oxidativa. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) cataliza el paso de la metilación en la degradación de las catecolaminas. La serotonina se sintetiza a partir de triptófano en un proceso de dos pasos que utiliza triptófano hidroxilasa que requiere tetrahidrobiopterina y una descarboxilasa que requiere fosfato de piridoxal (PLP) (v. figura).

PR4. Respuesta = B. El páncreas exocrino segrega las enzimas necesarias para digerir los hidratos de carbono, proteínas y grasas procedentes de la dieta. El páncreas endocrino segrega las hormonas peptídicas insulina y glucagón. La afectación de las funciones del páncreas causaría diabetes (disminución de la insulina) y esteatorrea (heces grasas), siendo esta última la consecuencia de la mala digestión de la grasa de la dieta. Tal como se observó con el aumento de troponinas en el infarto de miocardio y las transaminasas en la afectación hepática, la pérdida de la integridad celular (como se observaría en la autodigestión del páncreas) hace que las proteínas que normalmente son intracelulares se hallen en una concentración superior a la normal en la sangre. La secretina hace que el páncreas libere bicarbonato para aumentar el pH del quimo procedente del estómago y camino del intestino. Las enzimas pancreáticas funcionan mejor con un pH neutro o alcalino. Se observa pancreatitis en sujetos con hipertrigliceridemia debida a carencia de lipoproteína lipasa o de su coenzima, la apolipoproteína C-II.



CASO 4: respuestas a las preguntas para reflexionar

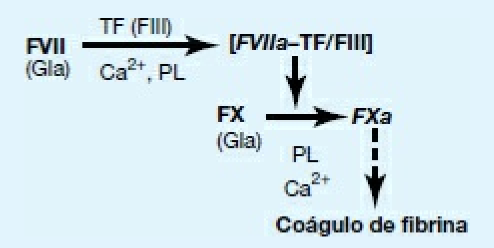
PPR1. A. El aumento del NADH citosólico observado en el metabolismo del etanol inhibe la glucólisis. El paso de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa requiere NAD^+, que se reduce mientras se oxida el gliceraldehído 3-fosfato. Con el aumento de NADH, se acumula gliceraldehído 3-fosfato.

B. El gliceraldheído 3-fosfato procedente de la glucólisis es convertido a glicerol 3-fosfato, el aceptor inicial de ácidos grasos en la síntesis de triacilgliceroles (TAG) (v. figura). Hay disponibilidad de ácidos grasos a causa de la mayor síntesis (de acetil-CoA, que aumenta debido a la mayor producción procedente del producto acetato del acetaldehído y al menor uso en el ciclo de los ATC), la mayor disponibilidad procedente de la lipólisis en el tejido adiposo y la menor degradación. Los TAG producidos en el hígado se acumulan (en parte por la menor producción de lipoproteínas de muy baja densidad) y producen hígado graso (esteatosis). La esteatosis hepática es una de las primeras fases (y reversible) de la hepatopatía inducida por alcohol. Las siguientes son la hepatitis relacionada con el consumo de alcohol (a veces reversible) y la cirrosis (irreversible).

PPR2. El aumento de NADH favorece la reducción de piruvato a lactato por la lactato deshidrogenasa. El lactato reduce la excreción renal de ácido úrico, provocando hiperuricemia, un paso necesario en una crisis gotosa aguda. [Nota: la desviación de piruvato a lactato reduce la disponibilidad de piruvato, un sustrato de la gluconeogénesis. Esto contribuye a la hipoglucemia observada en el paciente.]

PPR3. El tiempo de protrombina (TP) determina el tiempo requerido por el plasma para coagular tras la adición de factor tisular (FIII), lo que permite la

evaluación de las vías extrínsecas (y habituales) de la coagulación (v. figura). En la vía extrínseca, el FIII activa el FVII y este último, como la mayor parte de proteínas de la coagulación, es sintetizado por el hígado. La afectación hepática inducida por alcohol puede reducir su síntesis. Además, el FVII tiene una semivida corta y, como proteína que contiene γ-carboxiglutamato (Gla), su síntesis requiere vitamina K. La mala alimentación puede ser causa de una menor disponibilidad de vitamina K y, por tanto, de menor capacidad para coagular. [Nota: la hepatopatía grave prolonga el TP y activa el tiempo de tromboplastina parcial activado o TTPa.]



PR4. La administración de folato puede enmascarar una carencia de vitamina B_{12} invirtiendo las manifestaciones hematológicas de la carencia. No obstante, el folato no tiene ningún efecto sobre la afectación neurológica causada por la carencia de vitamina B_{12}. Con el tiempo, los efectos neurológicos pueden agravarse y volverse irreversibles. Así pues, el folato puede enmascarar una carencia de vitamina B_{12} y hacer que no se aplique el tratamiento hasta que la neuropatía sea evidente.

III. CASOS DETERMINADOS

CASO 1: ANEMIA MICROCÍTICA

Cuadro clínico del paciente: J.S. es un chico de 24 años sometido a evaluación de seguimiento de una revisión médica previa a la obtención de un nuevo empleo.

Anamnesis focalizada: J.S. no sufre problemas clínicos de consideración. En sus antecedentes familiares no hay nada especial, aunque sabe poco del estado de salud de los miembros de la familia que siguen viviendo en Grecia. **Datos pertinentes:** la exploración física fue normal. La analítica sistemática dio los resultados siguientes:

	Paciente	Intervalo de referencia
Eritrocitos	$4{,}8 \times 10^6/mm^3$	4,3-5,9
Hemoglobina	9,6 g/dl **(B)**	13,5-7,5 (hombres)
Volumen corpuscular medio	70 μm^3 **(B)**	80-100
Hierro sérico	150 µg/dl	50-170

Basándose en los datos, se realizó electroforesis de hemoglobina (Hb). Los

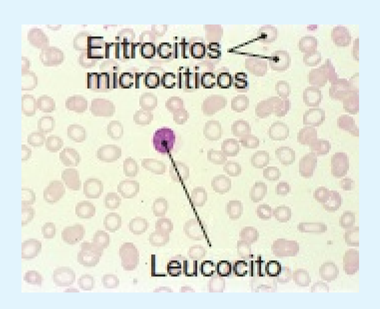
resultados:

	Paciente	Intervalo de referencia
HbA*	90% (B)	96-98
HbA_2	6% (A)	<3
HbF	4% (A)	<2
*Incluye HbA_{1c}	A, alto; B, bajo	

Diagnóstico: J.S. tiene un tipo de talasemia β (talasemia β menor) que le provoca anemia microcítica (v. imagen). La etnicidad (como el hecho de ser de origen mediterráneo) influye en el riesgo de talasemia.

Tratamiento: no fue necesario ningún tratamiento. Se advierte a los pacientes de que los complementos de hierro no evitan la anemia que padecen.

Pronóstico: la talasemia β no es mortal ni tiene una morbilidad considerable. Debería informarse a los pacientes de la naturaleza genética de su enfermedad autosómica recesiva sólo por consideraciones de planificación familiar, ya que la talasemia β homocigota (anemia de Cooley) es un trastorno grave.



PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. Las mutaciones del gen de la globina β que provocan una disminución en la producción de la proteína son la causa de la talasemia β. Las mutaciones afectan principalmente a la transcripción génica o al proceso postranscripcional del ARN mensajero (ARNm). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas al ARNm es correcta?

A. El ARNm eucariota es policistrónico.

B. En la síntesis de ARNm intervienen factores de acción *trans* que se unen a elementos de acción *cis*.

C. La síntesis de ARNm termina en la secuencia de bases del ADN timina-adenina-guanina (TAG).

D. La poliadenilación del extremo 5’ del ARNm eucariota requiere un dador metilo.

E. En el empalme de ARNm eucariota interviene la eliminación de exones y la unión de intrones por parte del proteasoma.

P2. La hemoglobina A (HbA), un tetrámero de 2 cadenas de globina α y 2 cadenas de globina β, distribuye O_2 de los pulmones a los tejidos y protones y CO_2 de los tejidos a los pulmones. ¿La mayor concentración de cuál de los siguientes reducirá la distribución de O_2 por parte de la HbA?

A. 2,3-bisfosfoglicerato

B. Dióxido de carbono

C. Monóxido de carbono

D. Protones

P3. ¿Cuál es la base del aumento de la HbA_2 y la HbF en las talasemias β?

P4. ¿Por qué la técnica de hibridación con oligonucleótidos específicos para el alelo (OEA) es útil en el diagnóstico de todos los casos de anemia celular drepanocítica pero no en todos los casos de talasemia β?

CASO 2: ERUPCIÓN CUTÁNEA

Cuadro clínico del paciente: K.L. es una mujer de 34 años que acude a la consulta por la presencia de una erupción rojiza y no pruriginosa en el muslo izquierdo y con síntomas parecidos a los de la gripe.

Anamnesis focalizada: K.L. explica que la erupción apareció hace poco más de 2 semanas, y que al principio era pequeña pero que ha ido aumentando de tamaño. Ella cree que tiene la gripe porque le duele la musculatura y los huesos (mialgia y artralgia, respectivamente) y desde hace 2 días tiene dolor de cabeza. A lo largo de la visita, K.L. comenta que ella y su marido estuvieron de acampada por Nueva Inglaterra el mes pasado.

Datos pertinentes: la exploración física destaca por la presencia de una lesión plana, circular y roja, de unos 11 cm de tamaño, que recuerda una diana (eritema migratorio) (v. imagen). K.L. también tiene febrícula.

Diagnóstico: K.L. padece la enfermedad de Lyme causada por la bacteria *Borrelia burgdorferi,* que se transmite por la picadura de una garrapata del género *Ixodes*. Las garrapatas infectadas son endémicas de la región del noreste de Estados Unidos.

Tratamiento: se le prescribe doxiciclina, un antibiótico de la familia de las tetraciclinas. K.L. deberá seguir sometiéndose a un control hasta la remisión total de los síntomas. Se le extrae sangre para las pruebas analíticas.

Pronóstico: los pacientes tratados con el antibiótico apropiado y en las primeras fases de la enfermedad de Lyme suelen recuperarse con rapidez y por completo.



PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. Los antibióticos de la clase de las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas (traducción) en el paso de la iniciación. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la traducción es correcta?

A. En la traducción eucariota, el aminoácido de iniciación es la metionina formilada.

B. Únicamente el ARN de transferencia iniciador cargado se dirige directamente al sitio A ribosómico.

C. La peptidiltransferasa es una ribozima que forma el enlace peptídico entre dos aminoácidos.

D. La traducción procariota puede ser inhibida por la fosforilación del factor de iniciación 2.

E. La finalización de la traducción es independiente de la hidrólisis de trifosfato de guanosina.

F. La secuencia de Shine-Dalgarno facilita la unión de la subunidad ribosómica grande al ARN mensajero (ARNm) eucariota.

P2. El Centers for Disease Control and Prevention recomienda un procedimiento analítico de dos niveles para la enfermedad de Lyme que consta de un cribado por enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) seguido de un análisis de transferencia Western sobre cualquier muestra con un resultado positivo o equívoco en el cribado ELISA. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre estos procedimientos analíticos es correcta?

A. Ambas técnicas se utilizan para detectar ARNm específicos.

B. Ambas técnicas implican el uso de anticuerpos.

C. Los enzimoinmunoánalisis de adsorción requieren el uso de electroforesis.

D. Los análisis de transferencia Western requieren el uso de la reacción en cadena de la polimerasa.

P3. ¿Por qué las células eucariotas no se ven afectadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas?

CASO 3: SANGRE EN EL CEPILLO DE DIENTES

Cuadro clínico del paciente: L.T. es un hombre de 84 años que desde hace meses sufre hemorragia gingival.

Anamnesis focalizada: L.T. es viudo y vive solo en una comunidad suburbana de la Costa Este. Ya no conduce. Sus dos hijos viven en la Costa Oeste y son pocas las veces que vuelven al este. Desde que falleció su mujer, hace 11 meses, ha estado aislado y le cuesta salir de casa. Su apetito ha cambiado y se siente satisfecho con cereales, café y alimentos preparados. Le cuesta masticar.

Datos pertinentes: en la exploración física destacó la presencia de encías inflamadas y de color oscuro (v. imagen). El paciente presentaba varios dientes flojos, incluido uno que sostenía un puente dental. En las piernas presentaba varias manchas violáceas (equimosis) y en la muñeca derecha una llaga no curada. La inspección del cuero cabelludo reveló pequeñas manchas rojas (petequias) alrededor de algunos de los folículos pilosos. Se le extrajo una muestra de sangre para analizarla.



Resultados de las pruebas del paciente:

	Paciente	Intervalo de referencia
Eritrocitos	$4{,}0 \times 10^6/mm^3$ (B)	4,3-5,9
Hemoglobina	10 g/dl (B)	13,5-17,5 (hombres)
Volumen corpuscular medio	$78\ \mu m^3$ (B)	80-100
Hierro sérico	40 µg/dl (B)	50-170
Plaquetas	$250 \times 10^9/l$	$150\text{-}350 \times 10^9$

La prueba de hemorragia digestiva oculta (sangre oculta en las heces) dio negativo.

Los resultados de las pruebas de seguimiento (obtenidas varios días después de la visita) incluían:

	Paciente	Intervalo de referencia
Vitamina C (plasma)	0,16 mg/dl (B)	0,2-2

A, alto; **B**, bajo

Diagnóstico: carencia de vitamina C con anemia hipocrómica microcítica debida a la carencia.

Tratamiento: a L.T. se le prescribieron complementos de vitamina C (en forma de ácido ascórbico por vía oral) y hierro (en forma de sulfato ferroso por vía oral).

Asimismo se le remitió a los servicios sociales.

Pronóstico: el pronóstico de recuperación es excelente.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la vitamina C es correcta? La vitamina C es:

A. un competidor de la absorción de hierro en el intestino.

B. una vitamina liposoluble con una distribución de 3 meses habitualmente depositada en el tejido adiposo.

C. una coenzima de varias reacciones enzimáticas tales como la hidroxilación de prolina.

D. necesaria para la formación de puentes transversales en el colágeno.

P2. En contraposición con la anemia microcítica característica de la carencia de hierro (frecuente en adultos ancianos), la anemia macrocítica se observa en carencias de vitamina B_{12} y/o ácido fólico. Estas carencias vitamínicas también son frecuentes en adultos ancianos. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación con estas vitaminas es correcta?

A. La incapacidad de absorber vitamina B_{12} produce anemia perniciosa.

B. Ambas vitaminas provocan alteraciones en la expresión génica.

C. El ácido fólico tiene un papel clave en el metabolismo energético de la mayor parte de células.

D. El tratamiento con metotrexato puede producir una concentración tóxica de la forma coenzimática del ácido fólico.

E. La vitamina B_{12} es la coenzima de las enzimas que catalizan desaminaciones de aminoácidos, descarboxilaciones y transaminaciones.

P3. ¿En qué se diferencian las anemias hemolíticas de las anemias alimentarias?

CASO 4: ACELERACIÓN CARDÍACA, CEFALEA Y SUDORACIÓN

Cuadro clínico del paciente: B.E. es una mujer de 45 años que acude a la consulta preocupada porque sufre ataques breves, intensos y repentinos (paroxismáticos) de cefalea, sudoración (diaforesis) y aceleración cardíaca (palpitaciones).

Anamnesis focalizada: B.E. explica que los ataques empezaron hace 3 semanas. Tienen una duración de entre 2 min y 10 min, durante los cuales se siente bastante angustiada y nota como si el corazón se saltara latidos (arritmia). Al principio pensó que los ataques estaban relacionados con el estrés reciente que sufría en el trabajo e incluso quizá con la menopausia. La última vez que tuvo uno estaba en la farmacia

y se hizo tomar la tensión. Le dijeron que era de 165/110 mm Hg. B.E. observa que durante este tiempo ha perdido peso (3,6 kg), aunque su apetito sigue siendo bueno.

Datos pertinentes: en la exploración física se observó el aspecto delgado y pálido de la paciente. La tensión arterial era elevada (150/110 mm Hg), igual que el ritmo cardíaco (110-120 lat/min). Basándose en los antecedentes de la paciente, se solicitó la concentración sanguínea de metanefrina. Se vio que era elevada.

Diagnóstico: feocromocitoma, un tumor infrecuente de la médula suprarrenal que se caracteriza por la secreción de catecolaminas.

Tratamiento: se realizaron ecografías del abdomen para localizar el tumor. Se llevó a cabo la resección quirúrgica de éste y se vio que no era maligno. Al cabo de 2 semanas se determinaron las metanefrinas plasmáticas y estaban dentro del intervalo normal.

Pronóstico: la supervivencia a los 5 años de un diagnóstico de feocromocitoma no maligno es superior al 95 %.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. Los feocromocitomas segregan noradrenalina y adrenalina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relacionadas con la síntesis y la degradación de estas dos aminas biógenas es correcta?

A. El sustrato para su síntesis es el triptófano, que es hidroxilado a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) por la triptófano hidroxilasa que requiere tetrahidrobiopterina.

B. La conversión de DOPA a dopamina utiliza carboxilasa que requiere fosfato de piridoxal.

C. La conversión de noradrenalina a adrenalina requiere vitamina C.

D. La degradación implica la metilación por parte de la catecol-O-metiltransferasa y produce normetanefrina a partir de noradrenalina y metanefrina a partir de adrenalina.

E. La normetanefrina y la metanefrina son desaminadas oxidativamente a ácido homovanílico por la monoaminooxidasa.

P2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a las acciones de la adrenalina y/o la noradrenalina son correctas?

A. La noradrenalina actúa como neurotransmisor y como hormona.

B. Se inician por autofosforilación de residuos seleccionados de tirosina de sus receptores.

C. En ellas intercede la unión de receptores adrenérgicos, que son una clase de receptores nucleares.

D. Se deben a la activación del glucógeno y a la síntesis de triacilgliceroles.

P3. La unión de la noradrenalina a algunos receptores provoca vasoconstricción y un aumento de la tensión arterial. ¿Por qué la noradrenalina podría utilizarse clínicamente en el tratamiento del choque séptico?

CASO 5: SENSIBILIDAD SOLAR

Cuadro clínico del paciente: A.Z. es un niño de 6 años sometido a evaluación por la presencia de áreas de hiperpigmentación parecidas a pecas en cara, cuello, antebrazos y piernas.

Anamnesis focalizada: el padre de A.Z. afirma que el niño siempre ha sido bastante sensible a la luz solar. La piel se le enrojece (eritema) y los ojos le duelen (fotofobia) tras estar expuesto al sol durante un rato.

Datos pertinentes: en la exploración física se observó la presencia de áreas escamosas engrosadas (queratosis actínica) y de áreas hiperpigmentadas en la piel expuesta a la radiación ultravioleta (UV) del sol. También se observó dilatación de pequeños vasos sanguíneos (telangiectasia). Se extrajo piel de varios sitios de la cara para someterlos a biopsia y de dos muestras se determinó carcinoma de células escamosas.

Diagnóstico: xerodermia pigmentosa, una alteración infrecuente de la reparación por escisión nucleotídica del ADN.

Tratamiento: es fundamental proteger de la luz solar por medio de filtros como ropa protectora que refleje la radiación UV y las sustancias químicas que absorbe. Se recomiendan exploraciones cutáneas y oculares frecuentes.

Pronóstico: la mayoría de los pacientes con xerodermia pigmentosa fallecen a una edad temprana a causa de cánceres de piel. No obstante, la supervivencia más allá de la mediana edad es posible.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los mecanismos de reparación del ADN es correcta? La reparación de ADN:

A. sólo se lleva a cabo en organismos eucariotas.

B. de roturas de la doble hebra está libre de errores.

C. de bases mal emparejadas implica la reparación de la hebra progenitora.

D. de los dímeros de pirimidina inducida por radiación ultravioleta implica la eliminación de un oligonucleótido corto que contenga el dímero.

E. del uracilo producido por la desaminación de la citosina requiere la acción de endonucleasas y exonucleasas para eliminar la base uracilo.

P2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la síntesis de ADN (replicación) es correcta? La replicación:

A. requiere un cebador de ARN tanto en procariotas como en eucariotas.
B. en eucariotas requiere la condensación de cromatina.
C. en procariotas se lleva a cabo por medio de una única ADN polimerasa.
D. se inicia en sitios aleatorios del genoma.
E. produce un polímero de monofosfato de desoxirribonucleósidos unidos por enlaces fosfodiéster 5'→3'.

P3. ¿Cuál es la diferencia entre la corrección de ADN y la reparación?

CASO 6: ORINA OSCURA Y ESCLERÓTICAS AMARILLAS

Cuadro clínico del paciente: J.F. es una chica de 13 años que acude a la consulta con fatiga y escleróticas amarillas.

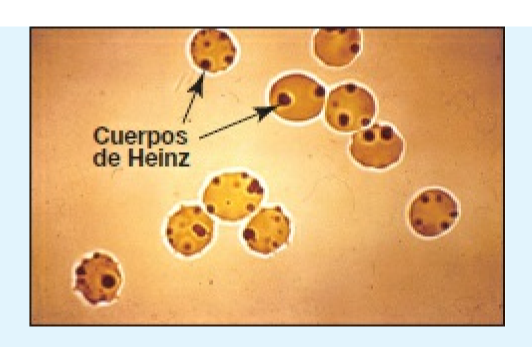
Anamnesis focalizada: J.F. empezó 4 días antes un tratamiento con antibiótico de sulfonamida y analgésico urinario para una infección urinaria. Ya se le había explicado que con el analgésico la orina cambiaría de color (se volvería rojiza), pero según ella los últimos 2 días se ha vuelto más oscura (más amarronada). La noche anterior su madre se dio cuenta de que tenía los ojos amarillentos. J.F. dice que se siente como si le faltara energía.

Datos pertinentes: en la exploración física se constató la palidez de la paciente, ictericia esclerótica leve, esplenomegalia leve y un aumento del ritmo cardíaco (taquicardia). La prueba de orina de J.F. dio positivo para hemoglobina (hemoglobinuria). Una extensión sanguínea periférica revela un número de eritrocitos inferior al normal y algunos contienen hemoglobina precipitada (cuerpos de Heinz; v. imagen) y un número superior al normal de reticulocitos (eritrocitos inmaduros). Todavía no se dispone de los resultados del hemograma completo y de los análisis bioquímicos de la sangre.

Diagnóstico: carencia de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),* un trastorno ligado al cromosoma X que produce hemólisis (lisis de los eritrocitos).

Tratamiento: la carencia de *G6PD* puede causar anemia hemolítica en sujetos afectados expuestos a sustancias oxidantes. A J.F. se le cambiará el antibiótico. Se le explicará que es sensible a algunos fármacos (p. ej., sulfamidas), a algunos alimentos (habas) y a algunas sustancias químicas (p. ej., naftaleno) y que debe evitarlos.

Pronóstico: si no hay exposición a las sustancias oxidantes, la carencia de *G6PD* no es mortal ni produce morbilidad considerable.



PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) cataliza el paso regulado de la vía de las pentosas fosfato. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la G6PD y la vía de las pentosas fosfato es correcta?

A. La carencia de G6PD sólo tiene lugar en los eritrocitos.

B. La carencia de G6PD produce incapacidad para absorber glutatión en su forma reducida y funcional.

C. La vía de las pentosas fosfato incluye una reacción de reducción reversible seguida de una serie de interconversiones de azúcares fosforilados.

D. El producto reducido dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADH) de la vía de las pentosas fosfato se utiliza en procesos tales como la oxidación de ácidos grasos.

P2. Cuando se recibieron los resultados, estos coincidieron con anemia hemolítica. Los análisis bioquímicos de la sangre revelaron una elevación de la concentración de bilirrubina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la bilirrubina es correcta?

A. La hiperbilirrubinemia puede causar acumulación de bilirrubina en la piel y las escleróticas causante de ictericia.

B. La solubilidad de la bilirrubina aumenta al conjugarse con dos moléculas de ácido ascórbico en el hígado.

C. La forma conjugada de la bilirrubina aumenta en la sangre con anemia hemolítica.

D. La fototerapia puede aumentar la solubilidad del exceso de bilirrubina generado en las porfirias.

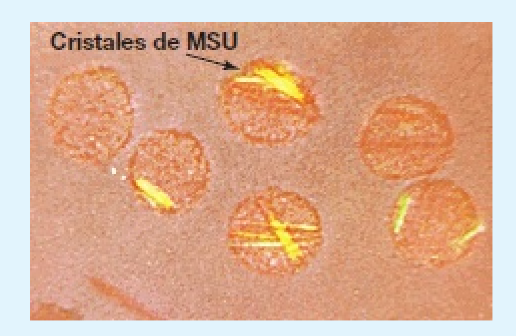
P3. ¿Por qué el urobilinógeno urinario aumenta en la ictericia hemolítica y está ausente en la ictericia obstructiva?

CASO 7: DOLOR ARTICULAR

Cuadro clínico del paciente: B.J. es un chico de 22 años que acude a la consulta para someterse a una revisión al cabo de 10 días de haber sido tratado en urgencias

por una inflamación grave en la base del pulgar.

Anamnesis focalizada: era la primera vez que B.J. sufría dolor articular intenso. En urgencias le medicaron con antiinflamatorios. El líquido extraído de la articulación carpometacarpiana del pulgar dio negativo para organismos pero positivo para cristales de urato monosódico (UMS) en forma de agujas (v. imagen). Desde entonces los síntomas inflamatorios han remitido. B.J. afirma tener buena salud y carecer de antecedentes clínicos significativos. Su índice de masa corporal (IMC) es 31. En la exploración física no se detectaron tofos (depósitos de cristales de UMS bajo la piel).



Datos pertinentes: los resultados de una muestra de orina a las 24 h y las pruebas analíticas solicitadas con anterioridad a la visita revelan que B.J. no es infrasecretor de ácido úrico. El urato sanguíneo era de 8,5 mg/dl (referencia, 2,5-8,0). La edad inusualmente temprana de este cuadro clínico sugería una enzimopatía del metabolismo de las purinas y por eso se pidieron otras pruebas analíticas.

Diagnóstico: Gota (enfermedad por acumulación de cristales de UMS), un tipo de artritis inflamatoria.

Tratamiento: A B.J. se le recetó alopurinol y colchicina. Los objetivos del tratamiento son reducir la concentración de urato sanguíneo hasta <6,0 mg/dl y evitar otras crisis. Se le recomendó que perdiera peso porque el sobrepeso o la obesidad son un factor de riesgo de gota. Su IMC de 31 le sitúa en la categoría de obeso. También se le proporcionó información por escrito sobre la relación entre la dieta y la gota.

Pronóstico: la gota aumenta el riesgo de cálculos renales. También está asociada a hipertensión, diabetes y cardiopatía.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. El alopurinol se convierte en el organismo en oxipurinol, que actúa como inhibidor no competitivo de una enzima en el metabolismo de las purinas. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas al metabolismo de las purinas y a su regulación es correcta?

A. Como inhibidor no competitivo, el oxipurinol aumenta la constante aparente

de Michaelis Menten (K_m) de la enzima diana.

B. La colchicina inhibe la xantina oxidasa, una enzima de la degradación de las purinas.

C. El glutamato proporciona dos de los átomos de nitrógeno del anillo de purina.

D. En la síntesis de nucleótidos de purina, primero se construye el sistema anular y después se une a la ribosa 5-fosfato.

E. El oxipurinol inhibe la amidotransferasa que inicia la degradación del sistema anular de las purinas.

F. Las carencias enzimáticas parciales o completas en la recuperación de bases púricas se caracterizan por uricemia.

P2. Las purinas son un tipo de base nitrogenada que se encuentra en los nucleótidos. Las pirimidinas son otro sistema. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta para las pirimidinas?

A. La carbamoil-fosfato sintetasa I constituye la actividad enzimática (catalítica) regulada de la síntesis del anillo pirimidínico.

B. El metotrexato disminuye la síntesis del nucleótido pirimidínico monofosfato de timidina.

C. La aciduria orótica es una patología de la degradación de pirimidinas.

D. La síntesis de nucleótidos pirimidínicos es independiente del 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP).

P3. Posteriormente se constata que B.J. tiene una forma de PRPP sintetasa que muestra mayor actividad enzimática. ¿Por qué esta mayor actividad provoca hiperuricemia?

CASO 8: AUSENCIA DE MOVIMIENTO INTESTINAL

Cuadro clínico del paciente: M.W. es una niña de 48 h que todavía no ha manifestado movimiento intestinal.

Anamnesis focalizada: M.W. es el producto a término de un embarazo y un parto normales. Su aspecto al nacer era normal. Es el primer hijo de una pareja originaria del Norte de Europa. Ambos progenitores gozan de buena salud y en sus antecedentes familiares no hay nada que destacar.

Datos pertinentes: M.W. presenta el abdomen distendido. Recientemente ha vomitado una pequeña cantidad de sustancia biliar (de color verde).

Diagnóstico: la radiografía abdominal confirmó íleo meconial (obstrucción del íleon por meconio, la primera de las heces producidas por los recién nacidos). Aproximadamente el 98% de los recién nacidos a término con íleo meconial tienen fibrosis quística (FQ). El diagnóstico de FQ se confirmó con posterioridad con una prueba de cloruro en el sudor.

Tratamiento: el íleo se trató satisfactoriamente sin cirugía. Para la FQ, se remitió a la familia al centro de FQ del hospital regional para niños.

Pronóstico: la FQ es la enfermedad autosómica recesiva limitante de la supervivencia más frecuente entre las personas caucásicas.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. La FQ se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística (CFTR) que actúa como un canal de cloruro en la membrana apical de las células epiteliales de la superficie mucosa. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la FQ es correcta?

A. Las manifestaciones clínicas de la FQ son la consecuencia de la retención de cloruro con una mayor reabsorción de agua que hace que la mucosa de la superficie epitelial sea excesivamente gruesa y pegajosa.

B. El exceso de secreción pancreática de insulina habitualmente produce hipoglucemia.

C. En las pruebas genéticas para descartar FQ interviene el uso de una serie de sondas para las mutaciones más frecuentes, una técnica que se conoce como análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción.

D. Algunas mutaciones provocan la degradación prematura de la proteína CFTR a través del marcado con ubiquinona seguido de la proteólisis mediada por proteasoma.

E. La mutación más frecuente, ΔF508, causa la pérdida de un codón de la fenilalanina y se clasifica como mutación de desplazamiento del marco o la pauta de lectura.

P2. La proteína CFTR es una glucoproteína intrínseca de la membrana plasmática. La selección de proteínas destinadas a funcionar como componentes de las membranas:

A. incluye el transporte al aparato de Golgi y a través del mismo.

B. implica la presencia de una secuencia señal aminoterminal que queda retenida en la proteína funcional.

C. tiene lugar después de que la proteína se haya sintetizado por completo (es decir, postraduccionalmente).

D. requiere la presencia de residuos manosa 6-fosfato en la proteína.

P3. ¿Por qué sería de esperar observar esteatorrea en la FQ?

CASO 9: ELEVACIÓN DEL AMONÍACO

Cuadro clínico del paciente: R.L. es un niño de 40 h con signos de edema

booksmedicos.org

cerebral.

Anamnesis focalizada: R.L. es el producto a término de un embarazo y parto normales. Su aspecto al nacer era normal. A las 36 h de nacer se volvió irritable, letárgico e hipotérmico. Sólo comió un poco y vomitó. También manifestó respiración taquipneica (rápida) y afectación neurológica. A las 38 h sufrió una convulsión.

Datos pertinentes: alcalosis respiratoria (aumento del pH, disminución del CO_2 [hipocapnia]), aumento de la concentración de amoníaco y disminución de la concentración de urea. Una cuantificación de aminoácidos reveló que la argininosuccinato había aumentado en más de 60 veces el valor inicial, y la citrulina era cuatro veces mayor. La glutamina estaba elevada y la arginina era inferior a lo normal.

Diagnóstico: alteración de la enzima del ciclo de la urea de inicio neonatal.

Tratamiento: se llevó a cabo hemodiálisis para eliminar el amoníaco. Se administraron fenilacetato de sodio y benzoato de sodio para contribuir a la excreción del nitrógeno de sobra, así como arginina. El tratamiento a largo plazo incluye la restricción dietética de proteína durante toda la vida; la administración de un suplemento a base de aminoácidos esenciales, y la administración de arginina, fenilacetato de sodio y fenilbutirato de sodio.

Pronóstico: la supervivencia hasta la edad adulta es posible. El grado de alteración neurológica está relacionado con el grado y extensión de la hiperamoniemia.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. A partir de los datos, ¿de qué enzima del ciclo de la urea es más probable que el paciente sufra carencia?

A. Arginasa

B. Argininosuccinato liasa

C. Argininosuccinato sintetasa

D. Carbamoil-fosfato sintetasa I

E. Ornitina transcarbamoilasa

P2. ¿Por qué en este caso es útil administrar arginina?

P3. En sujetos con carencia parcial (más leve) de enzimas del ciclo de la urea, ¿la concentración de cuál de las siguientes sería de esperar que disminuyera durante los períodos de estrés fisiológico?

A. Alanina

B. Amoníaco

C. Glutamina

D. Insulina

E. pH

CASO 10: DOLOR DE PANTORRILLA

Cuadro clínico del paciente: C.R. es una chica de 19 años sometida a evaluación porque le duele la pantorrilla derecha que tiene inflamada.

Anamnesis focalizada: 10 días antes, a C.R. le quitaron el bazo tras sufrir un accidente en bicicleta en el que se fracturó la eminencia tibial y tuvieron que inmovilizarle la rodilla derecha. Se recuperó bien de la intervención quirúrgica. Ya no toma analgésicos pero sigue tomando los anticonceptivos orales que tomaba.

Datos pertinentes: la pantorrilla derecha de C.R. tiene coloración rojiza (eritema) y está caliente al tacto. Se halla visiblemente inflamada. El aspecto de la pantorrilla izquierda es normal e indoloro. Se pide una ecografía.

Diagnóstico: C.R. tiene trombosis venosa profunda (TVP). Los anticonceptivos orales constituyen un factor de riesgo de TVP, al igual que la cirugía y la inmovilización.

Tratamiento (inmediato): se le administran heparina y warfarina.

Pronóstico: a los 10 años de haber sufrido una TVP, aproximadamente una tercera parte de los sujetos sufre una recaída.

PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL CASO: elija la mejor respuesta

P1. Una trombosis venosa profunda es un coágulo sanguíneo que ocluye la luz de una vena profunda, mayormente en la pierna. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la cascada de la coagulación es correcta?

A. Una carencia del (F) IX de la vía intrínseca produce hemofilia A.

B. El FIII de la vía extrínseca es una serina proteasa.

C. Para referirse a la formación de una red de fibrina se habla de hemostasia primaria.

D. La trombina activa proteolíticamente componentes de las vías extrínseca, intrínseca y comunes.

E. Se requiere vitamina K para la activación de fibrinógeno.

P2. ¿Cuál de las siguientes aumentaría el riesgo de trombosis?

A. Prducción excesiva de antitrombina.

B. Producción excesiva de proteína S.

C. Expresión del FV de Leiden.

D. Hipoprotrombinemia.

E. Enfermedad de Von Willebrand.

P3. Comparar y contrastar las acciones de la heparina y la warfarina.

IV. CASOS DETERMINADOS: RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS BASADAS EN LOS CASOS

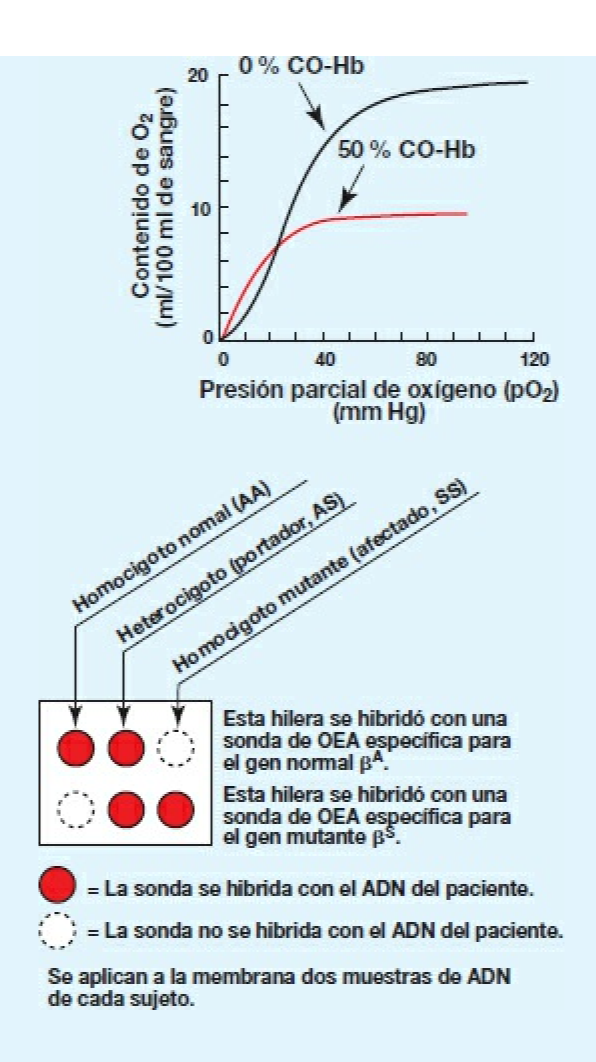
CASO 1: anemia con talasemia β menor

P1. Respuesta = B. La transcripción (síntesis de ARN monocatenario a partir de la hebra molde de ADN bicatenario) requiere la unión de proteínas (factores de acción *trans*) a secuencias del ADN (elementos de acción *cis*). El ARN mensajero (ARNm) eucariota es monocistrónico porque contiene información de un único gen (cistrón). La secuencia de bases TAG (timina-adenina-guanina) de la hebra codificante de ADN es U (uracilo) AG en el ARNm. UAG es una señal que finaliza la traducción (síntesis de proteínas), no la transcripción. Es la formación de la caperuza 5' del ARNm eucariota que requiere la metilación (utilizando S-adenosilmetionina), no la poliadenilación 3'. El corte y empalme es el proceso en el que interviene el espliceosoma (empalmosoma) y por medio del cual se eliminan intrones del ARNm eucariota y se unen exones.

P2. Respuesta = C. El monóxido de carbono (CO) aumenta la afinidad de la hemoglobina (Hb) A por el O_2, lo cual disminuye la capacidad de la Hb para descargar O_2 en los tejidos. El CO estabiliza la forma R (relajada) u oxigenada y desvía la curva de disociación del O_2 hacia la izquierda (v. figura). Las otras opciones disminuyen la afinidad por el O_2, estabilizan la forma T (tensa) o desoxigenada y provocan una desviación hacia la derecha en la curva.

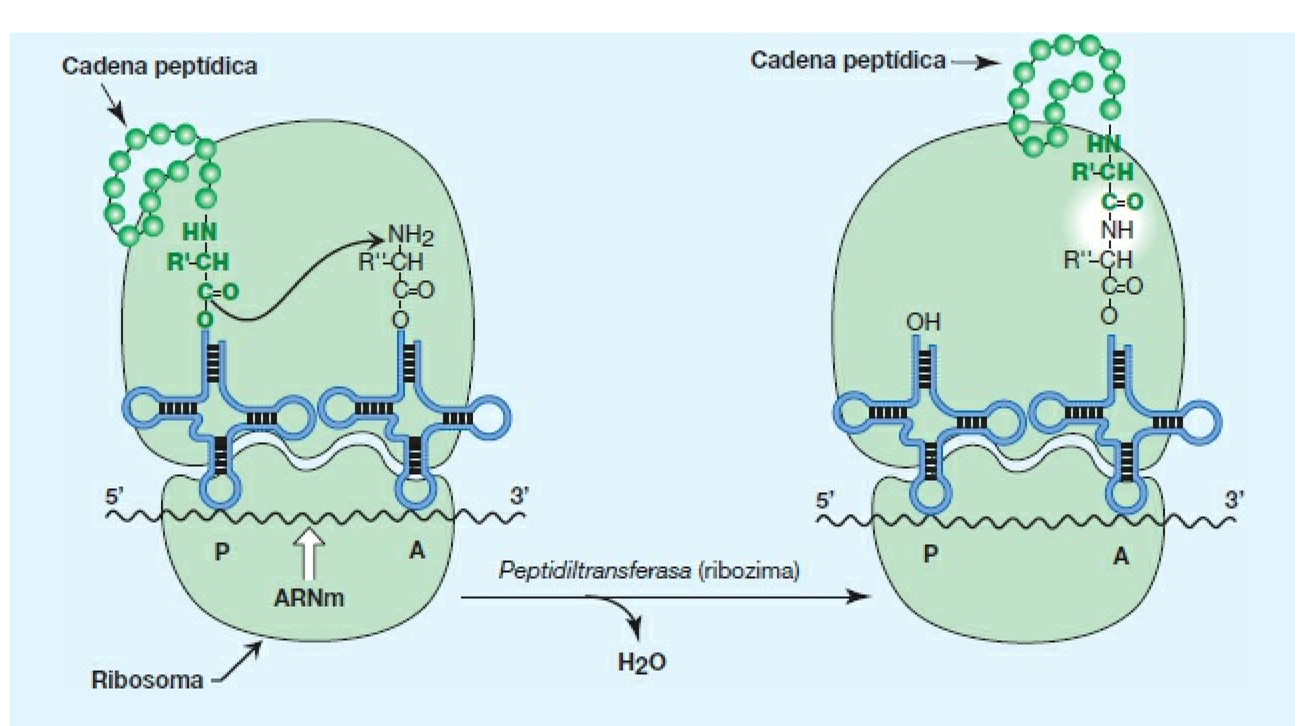
P3. La HbA_2 y la HbF no contienen globina β. Puesto que la producción de globina β disminuye, la síntesis de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) y HbF ($\alpha_2\gamma_2$) aumenta.

P4. La anemia drepanocítica se debe a una mutación puntual (A→T) en el gen de la globina β que provoca la sustitución de glutamato por valina en la sexta posición del aminoácido en la proteína. Para el diagnóstico se utilizan análisis mutacionales que utilizan sondas de oligonucleótidos específicos para el alelo (OEA) para dicha mutación (β^S) y para la secuencia normal (β^A) (v. figura). La talasemia β, en cambio, se debe a cientos de mutaciones distintas. Los análisis mutacionales que utilizan OEA pueden evaluar mutaciones frecuentes, como las mutaciones puntuales, en poblaciones de riesgo (p. ej., las de ascendencia griega). No obstante, las mutaciones menos frecuentes a menudo no están incluidas en el panel de pruebas y éstas sólo pueden detectarse mediante secuenciación de ADN.



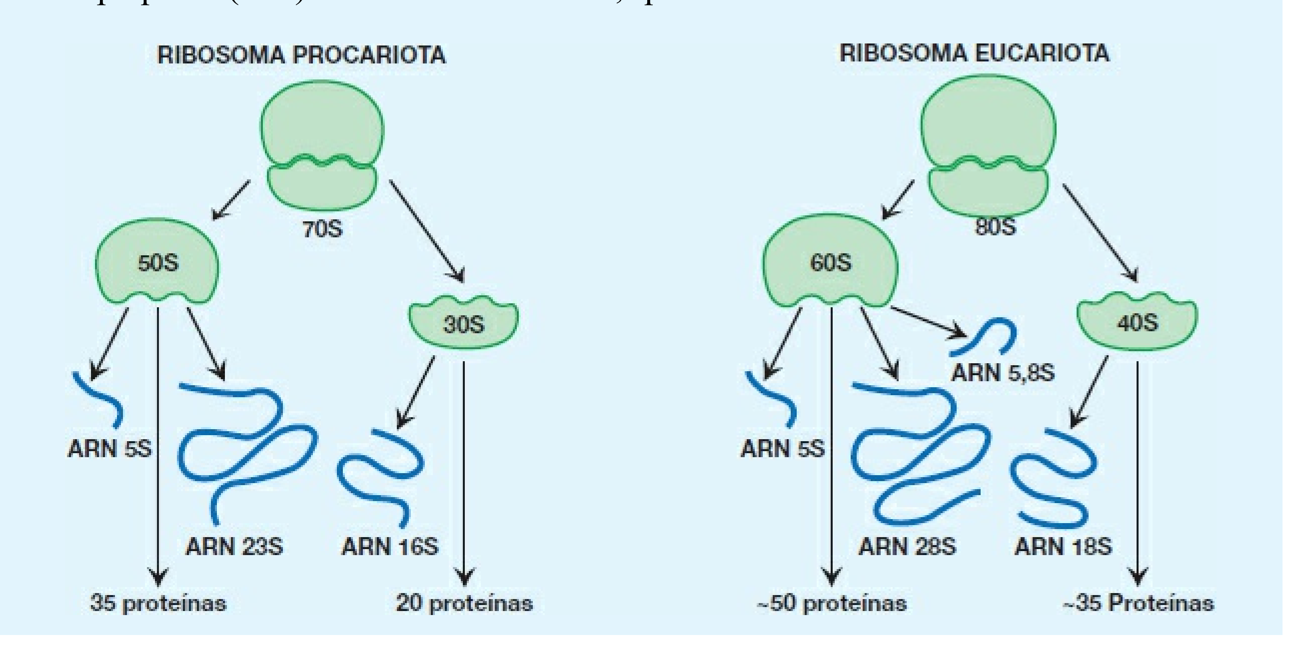
CASO 2: erupción cutánea y enfermedad de Lyme

P1. Respuesta = C. La formación del enlace peptídico entre el aminoácido del sitio A del ribosoma y el último aminoácido añadido al péptido creciente en el sitio P es catalizada por un ARN de la subunidad ribosómica grande. Cualquier ARN con actividad catalítica recibe la designación de ribozima (v. figura en página siguiente). La metionina formilada se utiliza para iniciar la traducción procariota. El ARN de transferencia (ARNt) de iniciación cargado es el único ARNt que se dirige directamente al sitio P, dejando el sitio A disponible para el ARNt que transporta el siguiente aminoácido de la proteína que se está sintetizando. La traducción eucariota es inhibida por la fosforilación del factor 2 de iniciación (eIF-2). La secuencia de Shine-Dalgarno (SD) se encuentra en el ARN mensajero (ARNm) de procariotas y facilita la interacción del ARNm con la subunidad ribosómica pequeña. En eucariotas, esta tarea la llevan a cabo las proteínas de unión a la caperuza.



P2. Respuesta = B. El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) y la transferencia Western sirven para analizar proteínas. En cada una de las técnicas se utilizan anticuerpos para detectar y cuantificar la proteína de interés. La transferencia Western utiliza la electroforesis. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) sirve para amplificar ADN.

P3. Los antibióticos de la familia de las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas en procariotas al unirse al sitio A de la subunidad ribosómica pequeña (30S) y bloquearlo. La tetraciclina interactúa de manera específica con el componente 16S del ARN ribosómico (ARNr) de la subunidad 30S, inhibiendo el inicio de la traducción. Los eucariotas no constan de ARNr 16S (v. figura). La subunidad pequeña (40S) consta de ARNr 18S, que no se une a la tetraciclina.

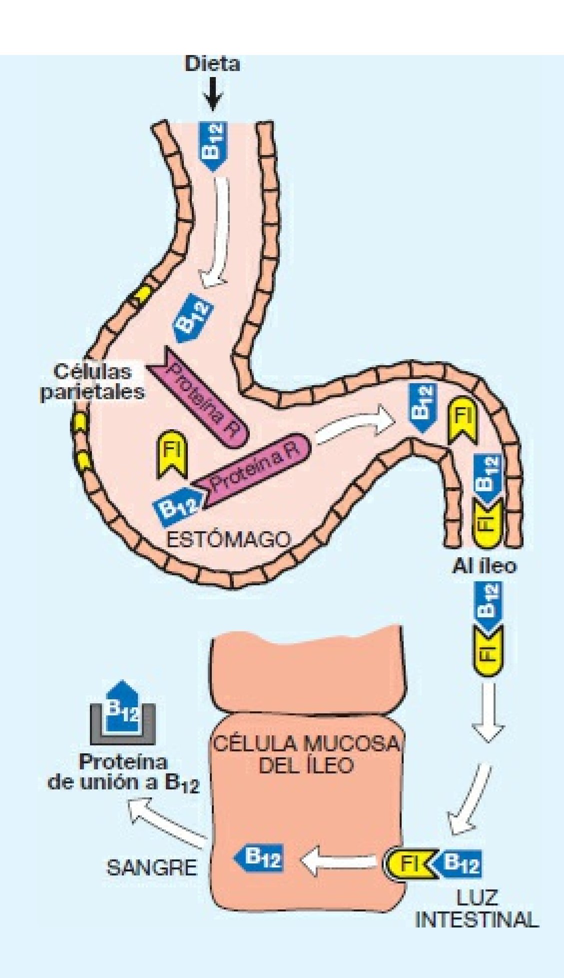


CASO 3: presencia de sangre en el cepillo de dientes y carencia de vitamina C

P1. Respuesta = C. La vitamina C (ácido ascórbico) actúa como coenzima en la hidroxilación de la prolina y la lisina en la síntesis de colágeno, una proteína fibrosa de la matriz extracelular. La vitamina C reduce el hierro de la dieta que pasa de la forma férrica (Fe^{3+}) a la ferrosa (Fe^{2+}) necesaria para su absorción. Con una carencia de vitamina C, la absorción de hierro procedente de la dieta se ve alterada y como resultado tiene lugar una anemia hipocrómica microcítica. La vitamina C es una vitamina hidrosoluble por lo cual no se acumula. La formación de puentes transversales en el colágeno por parte de la lisiloxidasa requiere cobre, no vitamina C.

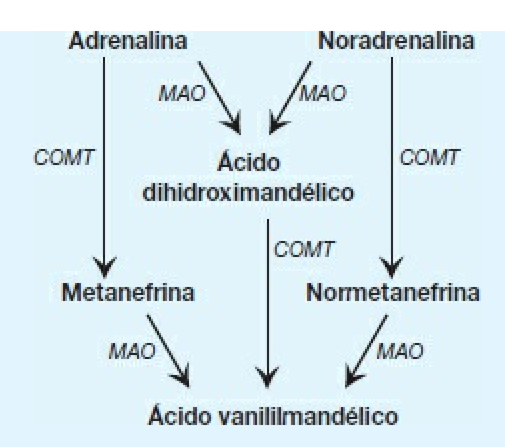
P2. Respuesta = A. La incapacidad para absorber vitamina B_{12} provoca anemia perniciosa y con mayor frecuencia se debe a una menor producción de factor intrínseco (FI) por parte de las células parietales del estómago (v. figura). Las vitaminas D y A, unidas a sus receptores, se unen al ADN y alteran la expresión génica. La tiamina (vitamina B_1) es una coenzima de la descarboxilación oxidativa de piruvato y α-cetoglutarato y, por lo tanto, es importante en el metabolismo energético de la mayoría de las células. El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, la enzima necesaria para reducir el dihidrofolato a tetrahidrofolato (THF), la forma coenzimática funcional del folato. Ello disminuye la disponibilidad de THF. La piridoxina (vitamina B_6) en forma de fosfato de piridoxal (PLP) constituye la coenzima de la mayor parte de reacciones en las que intervienen aminoácidos. Obsérvese que las hidrolasas de aminoácidos aromáticos requieren tetrahidrobiopterina.)

P3. Las anemias alimentarias se caracterizan por un aumento de tamaño de los eritrocitos (carencias de folato y vitamina B_{12}) o por una disminución del tamaño (carencias de hierro y de vitamina C). En las anemias hemolíticas, como las observadas en las carencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa y en la anemia drepanocítica, el tamaño de los eritrocitos es normal y su número es inferior.



CASO 4: aceleración cardíaca, cefalea y sudoración con un feocromocitoma

P1. Respuesta = D. La degradación de adrenalina y noradrenalina implica la metilación por parte de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que produce normetanefrina a partir de noradrenalina y metanefrina a partir de adrenalina (v. figura). Ambos productos están determinados por el ácido vanililmandélico por parte de la monoaminooxidasa (MAO). El sustrato para la síntesis de catecolaminas es la tirosina, que es hidrolizada a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) por la tirosina hidroxilasa que requiere tetrahidrobiopterina. La DOPA se convierte en dopamina por medio de la descarboxilasa que requiere fosfato de piridoxal. (Obsérvese que la mayor parte de carboxilasas requieren biotina). La noradrenalina se convierte en adrenalina por medio de la metilación, y la S-adenosilmetionina proporciona el grupo metilo.



P2. Respuesta = A. La noradrenalina liberada del sistema nervioso simpático actúa como neurotransmisor sobre neuronas postsinápticas y causa, por ejemplo, aumento del ritmo cardíaco. También se libera a partir de la médula suprarrenal y, junto con la adrenalina, actúa como hormona contrarreguladora que provoca la movilización del combustible depositado (p. ej., glucosa y tracilgliceroles). Estas acciones son reguladas por la unión de noradrenalina a receptores adrenérgicos, que son receptores de la membrana plasmática acoplados a proteína G, y no por receptores nucleares como los de las hormonas esteroideas o receptores de membrana tirosina cinasa como el de la insulina.

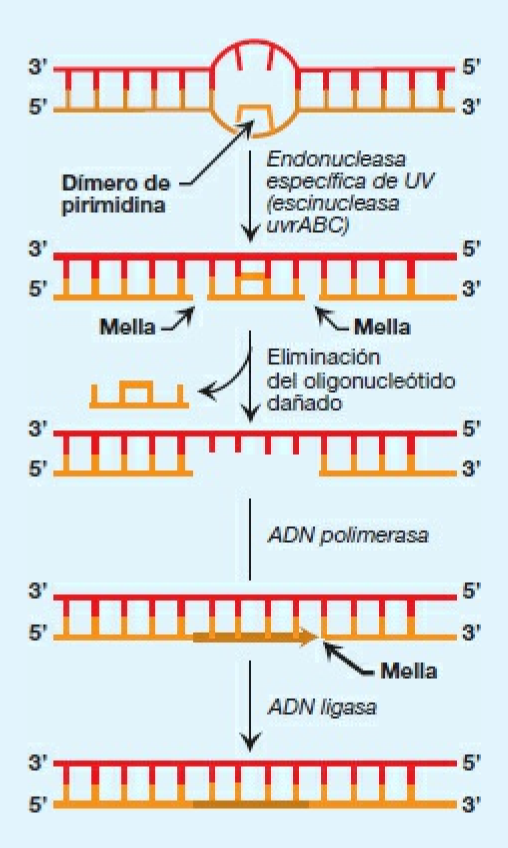
P3. El choque séptico es la hipotensión vasodilatadora (tensión arterial baja causada por la dilatación de vasos sanguíneos) provocada por la producción de gran cantidad de óxido nítrico por parte de la óxido nítrico sintasa (iNOS) en respuesta a la infección. La unión de noradrenalina a receptores de las células del músculo liso causa vasoconstricción y, en consecuencia, aumento de la tensión arterial.

CASO 5: sensibilidad solar con xerodermia pigmentosa

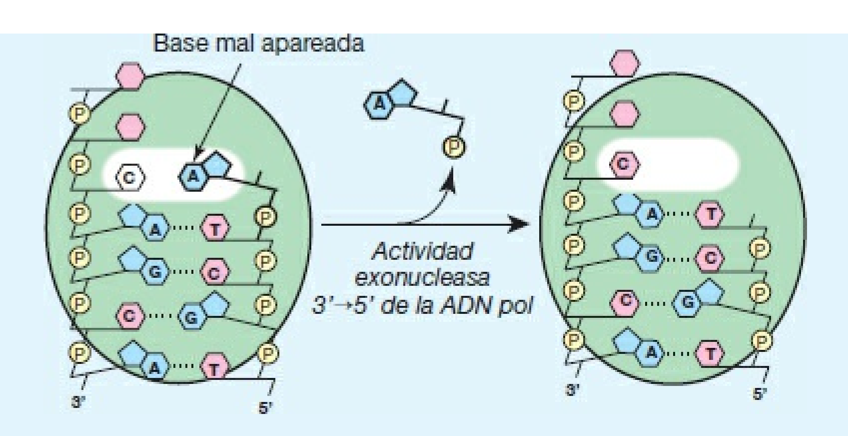
P1. Respuesta = D. Los dímeros de pirimidina son la lesión de ADN característica causada por radiación ultravioleta (UV). Su reparación implica la escisión de un oligonucleótido que contiene el dímero y la sustitución de dicho oligonucleótido, un proceso conocido como reparación por escisión. (V. figura para una representación del proceso en procariotas.) Los sistemas de reparación de ADN existen en procariotas y eucariotas. No hay ningún método «sin errores», aunque la recombinación homóloga o reparación de roturas de doble hebra tiende menos al error que el método de unión de extremos no homólogos porque se sustituye cualquier ADN que se hubiera perdido. En la reparación por mal apareamiento de bases hay que identificar y reparar la hebra sintetizada recientemente (hija). En procariotas, se utiliza la extensión en la metilación de la hebra para discriminar entre las hebras. La reparación por escisión de bases, el mecanismo por medio del cual se elimina uracilo del ADN, utiliza una glucosilasa para eliminar la base, creando un sitio apirimidínico o apurínico

(AP). A continuación se elimina el azúcar-fosfato gracias a las acciones de una endonucleasa y una exonucleasa.

P2. Respuesta = A. Toda replicación requiere un cebador de ARN porque las ADN polimerasas (pol) no pueden iniciar la síntesis de ADN. La cromatina de los eucariotas se condensa (relaja) para la replicación. La relajación puede llevarse a cabo, por ejemplo, por acetilación a través de histona acetiltransferasas (HAT). Los procariotas cuentan con más de una pol de ADN. Por ejemplo, la pol III extiende el cebador de ARN con ADN, y la pol I elimina el cebador y lo sustituye por ADN. La replicación se inicia en localizaciones específicas (una en procariotas, muchas en eucariotas) que son reconocidas por proteínas (p. ej., DnaA en procariotas). Los monofosfato de desoxinucleótidos (dNMP) se unen por medio de un enlace fosfodiéster que une el grupo hidroxilo 3’ del último dNMP añadido con el grupo fosfato 5’ del nucleótido que llega, formándose un enlace fosfodiéster 3’→5’ mientras se libera pirofosfato.

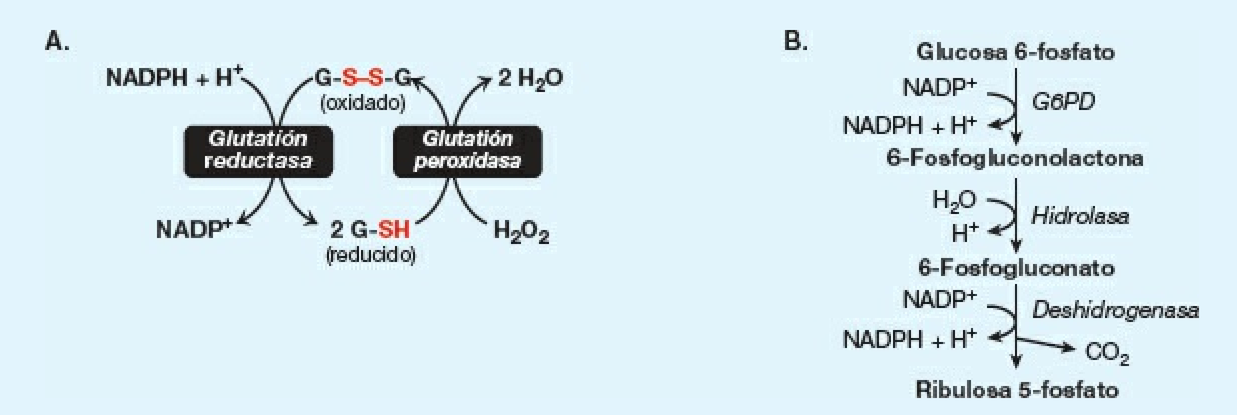


P3. La corrección tiene lugar durante la replicación en la fase S del ciclo celular e implica la actividad exonucleasa 3’→5’ de algunas ADN pol (v. figura). La reparación puede ser independiente de la replicación y, por lo tanto, puede llevarse a cabo fuera de la fase S.



CASO 6: orina oscura y escleróticas amarillas con carencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

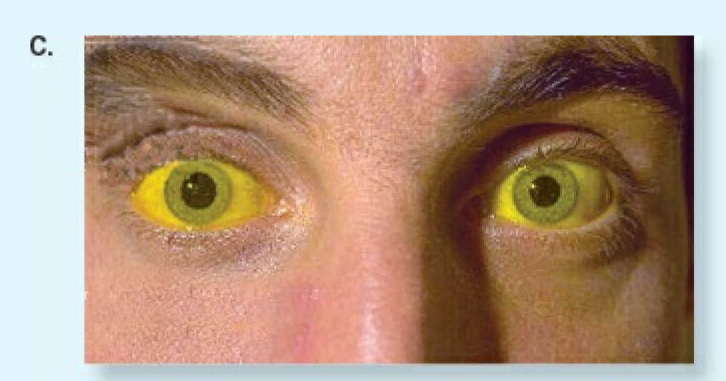
P1. Respuesta = B. El glutatión en su forma reducida (G-SH) es un antioxidante importante. La enzima glutatión peroxidasa reduce el peróxido de hidrógeno (una especie reactiva de oxígeno) a agua mientras la glutationina se oxida (G-S-S-G). La glutatión reductasa que requiere dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) regenera la forma reducida y funcional del glutatión (v. fig. A). El NADPH procede de reacciones oxidativas de la vía de las pentosas fosfato (v. fig. B), que es regulada en función de la disponibilidad de NADPH en el paso catalizado por glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (el primer paso). La carencia de G6PD tiene lugar en todas las células, pero los efectos se observan en los eritrocitos donde la vía de las pentosas fosfato constituye la única fuente de NADPH. En la vía intervienen dos reacciones de oxidación irreversibles, cada una de las cuales genera NADPH. Éste se utiliza en procesos reductores tales como la síntesis de ácidos grasos (no la oxidación), así como la síntesis de hormonas esteroideas y colesterol.



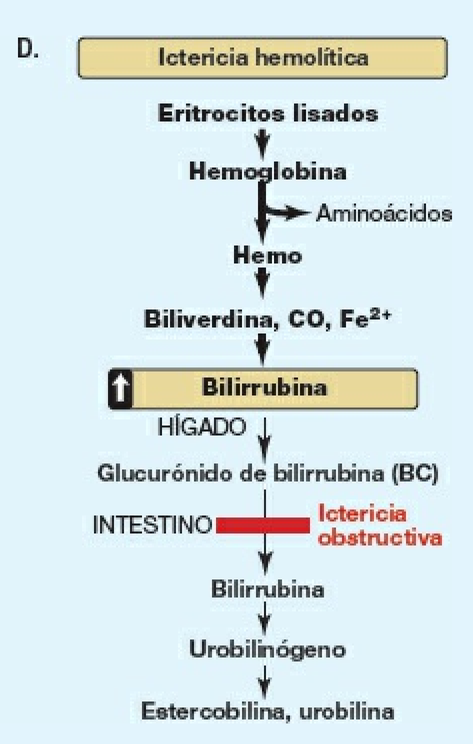
P2. Respuesta = A. El término ictericia hace referencia a la coloración amarilla de la piel, el lecho ungueal y las escleróticas causado por los depósitos de bilirrubina cuando su concentración es elevada (hiperbilirrubinemia; v. imagen C). La bilirrubina tiene poca solubilidad en soluciones acuosas, solubilidad que aumenta gracias a la conjugación de difosfato de uridina (UDP) y ácido

glucurónico en el hígado que forma un diglucurónido de bilirrubina o bilirrubina conjugada (BC). En condiciones hemolíticas, tal como ante una carencia de G6PD, tanto la bilirrubina conjugada como la que no lo está han incrementado su concentración, pero la que se encuentra en la sangre es la no conjugada (BNC). La BC se envía al intestino. La fototerapia sirve para tratar la hiperbilirrubinemia no conjugada porque convierte la bilirrubina en las formas isoméricas que son más hidrosolubles. La bilirrubina es producto de la degradación de grupos hemo en las células del sistema reticuloendotelial, en particular en el hígado y el bazo. Las porfirias son patologías en la síntesis de grupos hemo y, por tanto, no se caracterizan por hiperbilirrubinemia.

C.



D.

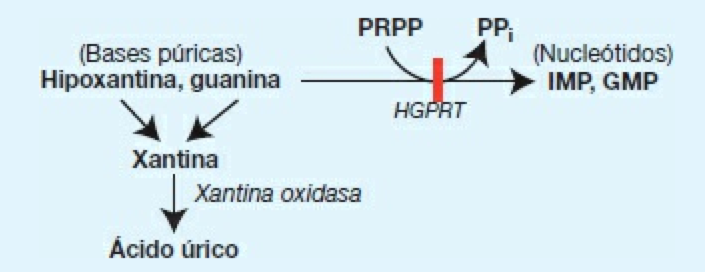


P3. Con la hemólisis, se produce más bilirrubina y se conjuga más. La BC se envía al intestino donde se convierte en urobilinógeno, parte del cual se reabsorbe de nuevo, entra en la circulación portal y se dirige hasta el riñón. Puesto que la fuente de urobilinógeno urinario es el urobilinógeno intestinal, la concentración del primero será baja en la ictericia obstructiva porque la concentración de urobilinógeno intestinal será baja a causa de la obstrucción del conducto colédoco (v. fig. D).

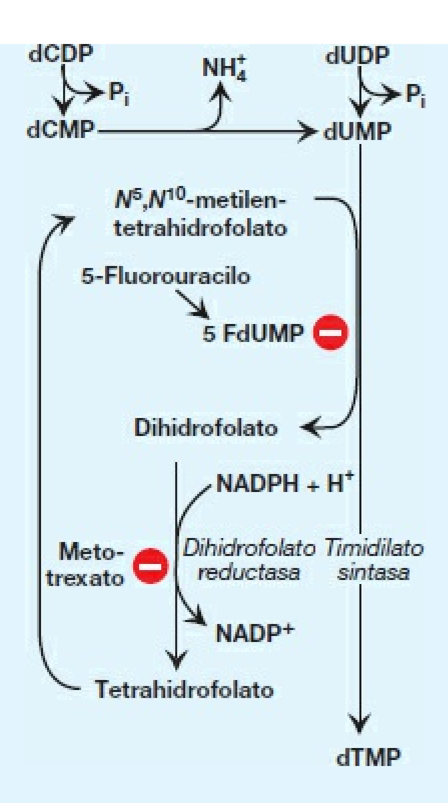
CASO 7: dolor articular con gota

P1. Respuesta = F. La recuperación de las bases púricas hipoxantina y guanina a los nucleótidos purínicos monofosfato de inosina (IMP) y monofosfato de guanosina (GMP) por parte de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) requiere 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) como fuente de la

ribosa 1-fosfato. La recuperación disminuye la cantidad de sustrato disponible para la degradación de ácido úrico. Por lo tanto, una carencia en la recuperación provoca hiperuricemia (v. figura). Los inhibidores no competitivos como el oxipurinol no tienen ningún efecto sobre la constante de Michaelis ($K_{m,}$) pero disminuyen la velocidad máxima ($V_{máx}$) aparente. La colchicina es un antiinflamatorio. No tiene ningún efecto sobre las enzimas de la síntesis o degradación de purinas. La glutamina (no el glutamato) es una fuente de nitrógeno para la síntesis del anillo purínico. En la síntesis de nucleótidos, el sistema anular de purina se construye en la ribosa 5-fosfato proporcionada por el PRPP. El alopurinol y su metabolito, el oxipurinol, inhiben la xantina oxidasa de la degradación purínica. La amidotransferasa es una enzima de la síntesis de purinas. Su actividad es reducida por los nucleótidos purínicos y aumentada por el PRPP.



P2. Respuesta = B. El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, disminuyendo la disponibilidad de N^5, N^{10}-metilentetrahidrofolato necesario para la síntesis de monofosfato de desoxitimidina (dTMP) a partir de monofosfato de desoxiuridina (dUMP); véase figura. La carbamoil-fosfato sintetasa (CPS) II es la actividad enzimática regulada de la biosíntesis de pirimidina en humanos. La CPS I es una enzima del ciclo de la urea. La aciduria orótica es una patología poco frecuente de la síntesis de pirimidina causada por la carencia de una o ambas actividades enzimáticas de la monofosfato de uridina sintasa bifuncional. La síntesis de nucleótidos de pirimidina, como la síntesis y la recuperación de purinas, requiere PRPP.



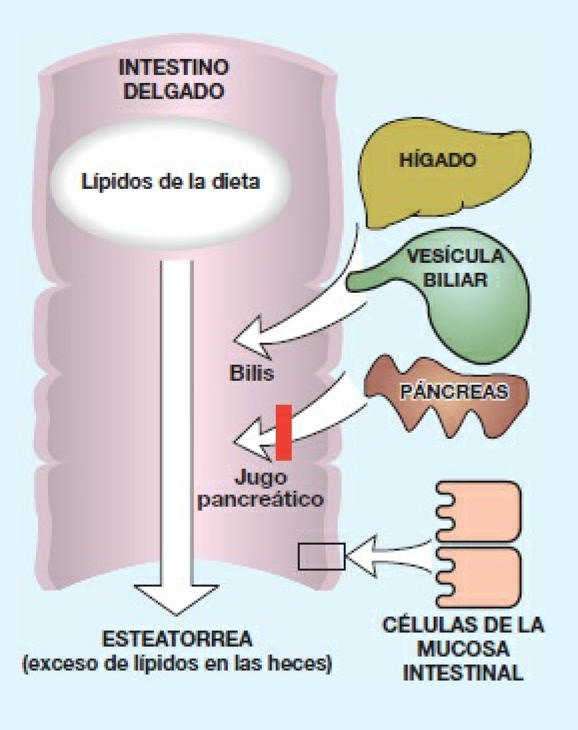
P3. El aumento de la actividad de la PRPP sintetasa produce un incremento en la síntesis de PRPP. Ello produce un aumento de la síntesis de nucleótidos purínicos por encima de las necesidades. El exceso de estos nucleótidos purínicos es degradado a ácido úrico, por lo que se produce hiperuricemia.

CASO 8: ausencia de movimiento intestinal con fibrosis quística

P1. Respuesta = A. Las manifestaciones de la fibrosis quística (FQ) son la consecuencia de la retención de cloruro con una mayor absorción de agua que hacen que la mucosidad de una superficie epitelial sea excesivamente gruesa y pegajosa. El resultado son problemas pulmonares y gastrointestinales tales como infección respiratoria y alteración de las funciones pancreáticas exocrinas y endocrinas (insuficiencia pancreática). La alteración de la función endocrina puede causar diabetes asociada a hiperglucemia. La técnica de separación genética descrita y una de las utilizadas en el diagnóstico de FQ es el uso de oligonucleótidos específicos para el alelo (OEA). Algunas mutaciones provocan una mayor degradación de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), pero la degradación es iniciada por el marcado de la proteína con ubiquitina. Las mutaciones de desplazamiento de la pauta de lectura alteran el marco de lectura mediante adición o deleción de nucleótidos por un número no divisible por tres. La mutación ΔF509 se debe a la pérdida de tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición 509 de la proteína CFTR y, por tanto, no se trata de una mutación de desplazamiento de la pauta de lectura.

P2. Respuesta = A. La selección de proteínas destinadas a actuar como elementos de la membrana plasmática es un ejemplo de selección cotraduccional. Implica la iniciación de la traducción en los ribosomas citosólicos; la identificación de la secuencia señal aminoterminal en la proteína; el desplazamiento del complejo que sintetiza proteínas a la cara externa de la membrana del retículo endoplásmico (RE); y la continuación de la síntesis de proteínas tal como cargar la proteína en la luz del RE, empaquetarla en vesículas que se dirigen al aparato de Golgi, circulan por el mismo y, a la larga, se fusionan con la membrana plasmática. La secuencia señal N-terminal es eliminada por una peptidasa en la luz del RE. La manosa 6-fosfato es la señal que dirige postraduccionalmente proteínas a la matriz de los lisosomas donde actúan como hidrolasas ácidas.

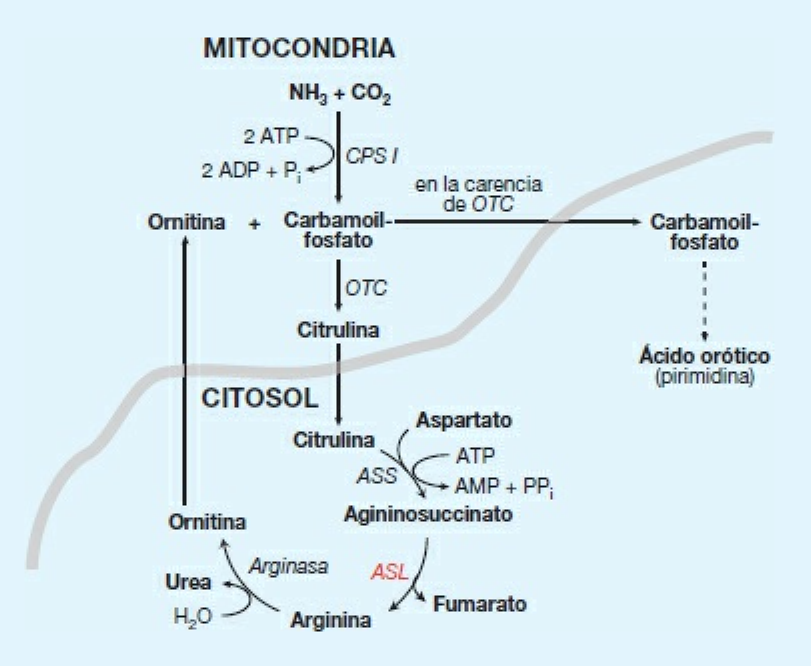
P3. La insuficiencia pancreática observada en algunos pacientes con FQ provoca una disminución de la capacidad para digerir la comida, y la digestión es necesaria para la absorción. Las grasas de la dieta se desplazan por el intestino y se excretan en las heces, que son malolientes y voluminosas y pueden flotar (v. figura). Los pacientes corren riesgo de malnutrición y carencia de vitaminas liposolubles. El tratamiento se basa en la administración de suplementos orales de enzimas pancreáticas.



CASO 9: hiperamoniemia con alteración del ciclo de la urea

P1. Respuesta = B. La argininosuccinato liasa (ASL) escinde el argininosuccinato a arginina y fumarato. El aumento de argininosuccinato y citrulina y la disminución de arginina observados en el paciente indican una carencia de ASL (v. figura más abajo). Con la carencia de arginasa, la arginina habría aumentado

pero no disminuido. Además, con la carencia de arginasa, la hiperamoniemia sería menos grave. La carencia de argininosuccinato sintetasa (ASS) también causaría un aumento de la citrulina, pero el argininosuccinato sería bajo o estaría ausente. La carencia de carbamoil-fosfato sintetasa (CPS) I se caracteriza por una concentración baja de arginina y citrulina. La carencia de ornitina transcarbamoilasa (OTC), la única enzima del ciclo de la urea ligada al cromosoma X, produciría una concentración baja de arginina y una concentración elevada de ácido orótico urinario. [Nota: el ácido orótico es elevado porque el sustrato de carbamoil-fosfato (CP) de la OTC se está utilizando en el citosol como sustrato para la síntesis de pirimidinas.]

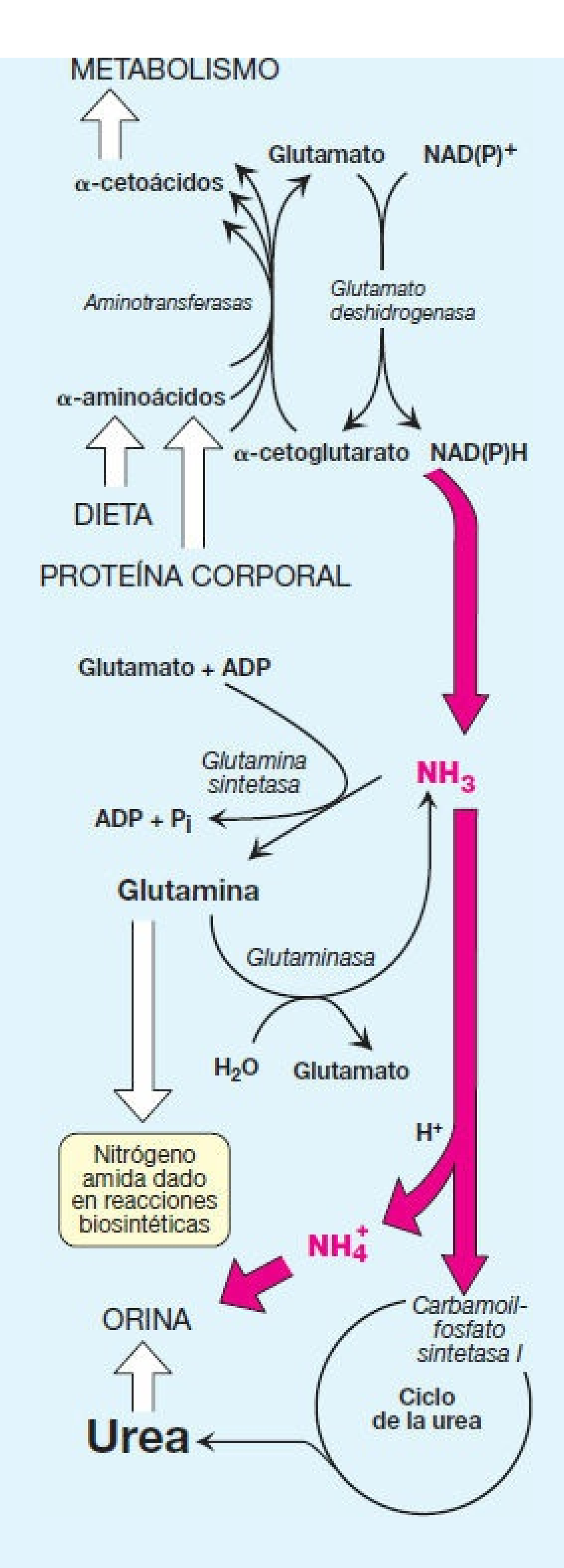


P2. Los complementos de arginina son útiles porque la arginina se hidroliza a urea más ornitina mediante la arginasa. La ornitina se combinará con carbamoil-fosfato para formar citrulina (v. figura anteriormente). En la carencia de ASL (y ASS), la citrulina se acumula y se excreta, de ese modo se eliminan del cuerpo los residuos de nitrógeno.

P3. Respuesta = D. En sujetos con carencias más leves (parciales) de las enzimas del ciclo de la urea puede desencadenarse hiperamoniemia por estrés fisológico (p. ej., una enfermedad o ayuno prolongado) que disminuye el cociente entre la insulina y la hormona contrarreguladora. [Nota: el grado de hiperamoniemia suele ser menos grave que el observado en las formas de inicio neonatal.] La variación en el cociente se debe, en parte, a la proteólisis del músculo esquelético, y los aminoácidos liberados son degradados. En la degradación interviene la transaminación por parte de aminotransferasas que requieren fosfato de piridoxal y generan el derivado α-cetoácido del aminoácido más glutamato. El glutamato sufre desaminación oxidativa a α-cetoglutarato y amoníaco (NH_3) por parte de la glutamato deshidrogenasa (GDH): véase figura.

[Nota: la GDH es poco habitual en cuanto a que utiliza ambos dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADP) como coenzimas.]

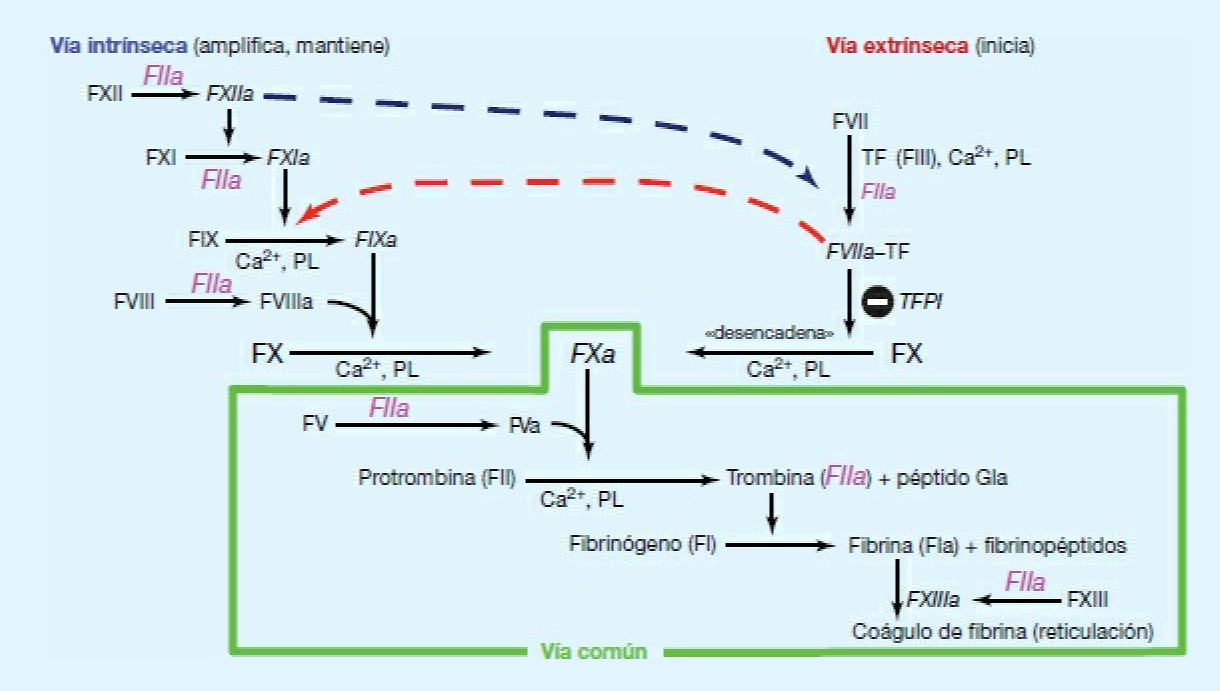
El amoníaco (tóxico) puede transportarse al hígado igual que la glutamina y la alanina. La glutamina es generada por la aminación de glutamato por parte de la glutamina sintetasa que requiere trifosfato de adenosina. En el hígado, la enzima glutaminasa elimina el amoníaco, que puede convertirse a urea en el ciclo de la urea (v. figura). La glutamina es un vehículo no tóxico que transporta amoníaco en el torrente circulatorio. La alanina se genera en el músculo esquelético a partir del catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. En el hígado, la alanina es transaminada a piruvato (utilizado en la gluconeogénesis) y glutamato. Así, la alanina transfiere nitrógeno al hígado para la conversión a urea. Por lo tanto, las alteraciones en el ciclo de la urea provocarían una elevación del amoníaco, la glutamina y la alanina. La concentración elevada de amoníaco estimula la respiración, y la hiperventilación produce un aumento del pH (alcalosis respiratoria). [Nota: la hiperamoniemia es tóxica para el sistema nervioso. Aunque todavía no se conocen los mecanismos exactos, se sabe que el metabolismo de gran cantidad de amoníaco a glutamina (en los astrocitos del cerebro) tiene efectos osmóticos que hacen que el cerebro se hinche. Además, el aumento de glutamina disminuye la disponibilidad de glutamato, un neurotransmisor excitador.]



CASO 10: inflamación y enrojecimiento de la pantorrilla con trombosis venosa profunda

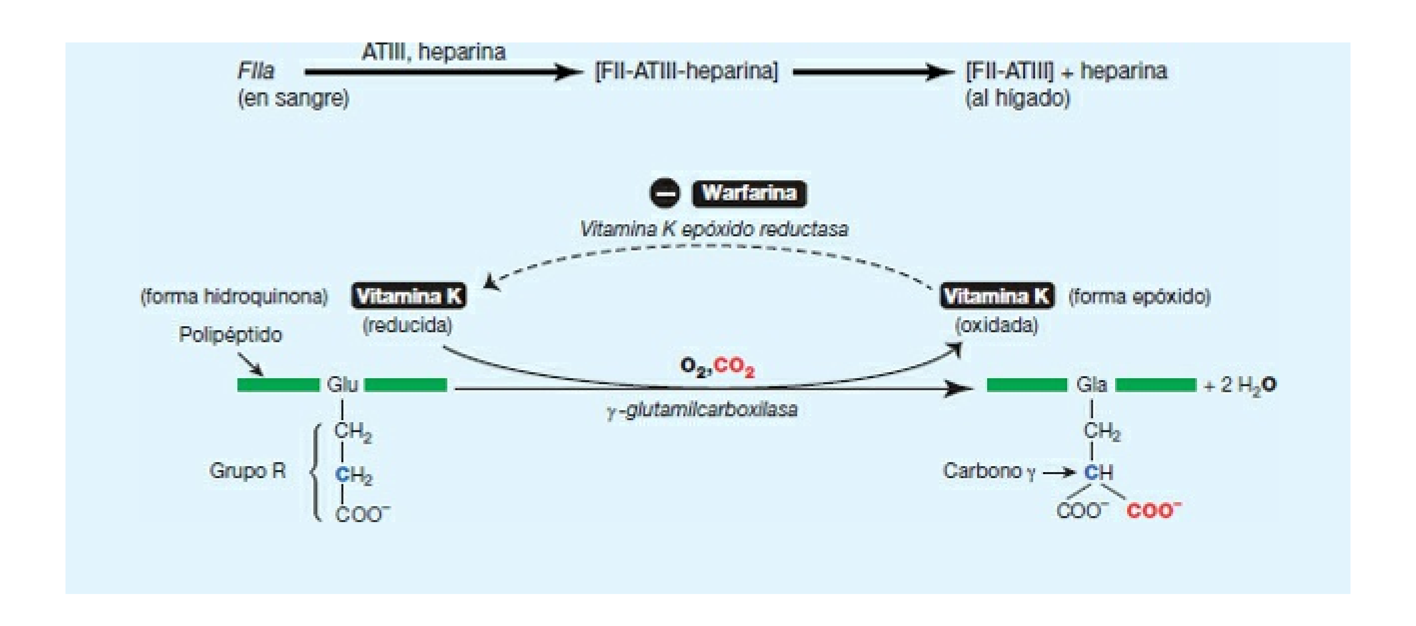
P1. Respuesta = D. La trombina, una proteasa de la serina, es activada por el complejo protrombinasa del factor (F) Xa + FVa. Una vez formada, la trombina activada activa proteolíticamente componentes de las vías extrínseca (FVII) e

intrínseca (FXI, FVIII) generando FXa. La trombina también puede activar FV, FI y FXIII de la vía común (v. figura más abajo). La hemofilia A es causada por una carencia de FVIII. La carencia de FIX provoca hemofilia B. El FIII, también conocido como factor tisular (FT), es una glucoproteína transmembrana del endotelio vascular. Actúa como proteína accesoria y no como proteasa. La formación del trombo plaquetario es hemostasia primaria y la formación de la red de fibrina es hemostasia secundaria. Se requiere vitamina K para la activación (γ-carboxilación) de FII, FVII, FIX y FX pero no para FI (fibrinógeno).



P2. Respuesta = C. El FV de Leiden es una forma mutante que es resistente a la proteólisis gracias al complejo de la proteína C activada. La menor capacidad para degradar el FV permite la producción continuada de trombina activada y lleva a un aumento del riesgo de formación de coágulos o trombofilia. La antitrombina III (AT III) y la proteína S son proteínas de la anticoagulación. La mayor producción, pero no la menor, de protrombina provocaría trombofilia. La carencia de factor de Von Willebrand es causa de coagulopatía o de una deficiencia en la coagulación por medio de efectos en el FVIII y las plaquetas.

P3. La heparina y la warfarina son anticoagulantes. La heparina, un glucosaminoglucano, aumenta la afinidad de la AT III por la trombina. La unión de AT III elimina trombina de la sangre e impide la conversión del fibrinógeno a fibrina. La warfarina, un análogo sintético de la vitamina K, inhibe la vitamina K epóxido reductasa e impide la regeneración de la forma hidroquinona funcional de la vitamina que se requiere para la γ-carboxilación de residuos de glutamato a residuos γ-carboxiglutamato (Gla) en FII, FVII, FIX y FX (v. figuras).



FIIa
(en sangre)
ATIII, heparina
[FII-ATIII-heparina]
[FII-ATIII] + heparina
(al hígado)
Warfarina
Vitamina K epóxido reductasa
(forma hidroquinona)
Vitamina K
(reducida)
Vitamina K
(forma epóxido)
(oxidada)
Polipéptido
O_2, CO_2
Glu
γ-glutamilcarboxilasa
Gla
+ 2 H_2O
CH_2
Grupo R
CH_2
COO^-
CH_2
Carbono γ
CH
COO^-
COO^-

Índice alfabético de materias

Nota: los números de página seguidos por una *f* y una *t* indican figuras y tablas, respectivamente.

A

booksmedicos.org

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Fuentes de las figuras

Figura 2-12: Modificada de Garrett RH y Grisham CM. *Biochemistry*. Saunders College Publishing, 1995. Figura 6-36, p. 193.

Figura 2-13 (C, parte superior): Abdulla S. Basic mechanisms of protein folding disease. Nature Publishing Group.

Figura 3-1 A: Ilustración: Irving Geis. Propiedad de los derechos: Howard Hughes Medical Institute. No debe utilizarse sin permiso.

Figura 3-20: Cortesía de Photodyne Incorporated, Hartland, WI.

Figura 3-21: Corbis.

Figura 4-3: Electron micrograph of collagen: Natural Toxin Research Center. Texas A&M University-Kingsville. Collagen molecule modificado de Mathews CK, van Holde KE y Ahern KG. *Biochemistry.* 3.ª ed. Addison Wesley Longman, Inc., 2000. Figura 6-13, p. 175.

Figura 4-4: Modificada de Yurchenco PD, Birk DE y Mecham RP, eds. (1994). *Extracellular Matrix Assembly and Structure.* Academic Press, San Diego, California.

Figura 4-8: Kronauer y Buhler. Images in Clinical Medicine. *New Engl J of Med.* 1995;332(24):1611.

Figura 4-10: Foto de la web Derma.de

Figura 4-11: Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Medical Genetics.* 2.ª ed. http://medgen.genetics.utah.edu/index.htm

Pregunta 4-3: De Berge LN, Marton V, Tranebjaerg L, Kearney MS, Kiserud T, Oian P. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 1995 Apr 74(4):321-3.

Figura 13-11: The Crookston Collection, University of Toronto.

Figura 17-13: *Urbana Atlas of Pathology,* University of Illinois College of Medicine at Urbana Champaign. Figura 26.

Figura 17-19: Interactive Case Study Companion to Robbins Pathologic Basis of Disease.

Figura 18-12: Custom Medical Stock Photo.

Figura 20-20: Success in MRCO phth. http://www.mrcophth.com/iriscases/albinism.html

Figura 20-22 (arriba): Rubin E y Farber JL. *Pathology.*2.ª ed. J. B. Lippincott. 194. Figura 6-30, p. 244.

Figura 20-22 (abajo): Gilbert-Barness E y Barness L. *Metabolic Disease*. Eaton Publishing, 2000. Figura 15, p. 42.

Figura 21-6: Rich MW. Porphyria cutanea tarda. *Postgraduate Medicine.* 1999;105:208-14.

Figura 21-7: Department of Dermatlogy, University of Pittsburgh. http://www.upmc.edu/dermatology/MedStudentInfo/introLecture/enlarged/vespct.htm

Figura 21.11: Custom Medical Stock Photo, Inc.

Figura 21-14. Phototake.

Figura 22-16: Wuthrich DA y Lebowitz. Tophaceous gout. Images in clinical Medicine. *N Engl J Med.* 1995;332:646.

Figura 22.18: WebMD Inc. http://www.samed.com/sam/forms/index.htm

Figura 23-2: Childs G. http://www.cytochemistry.net/

Figura 23-13: Modificada de Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1994;17:734-53.

Figura 24-5: Phototake.

Figura 26-5: Corbis.

Figura 26-6: Gibson W, et al. *The Journalof Clinical Endocrinology & Metabolism.*2004;89(10):4821.

Figura 27-22 A + B. Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library. Atlanta, Georgia, USA.

Figura 28-4: Matthews JH. Queen's University Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Kingston, Canada.

Figura 29-7: Nolan J. Department of Biochemistry, Tulane University, New Orleans, LA.

Figura 34-10: Foerster J, Lee G, Lukens J, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10.ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

Figura 34-20: Cohen BJ, Taylor JJ. *Memmler's The Human Body in Healthand Disease.* 10.ª ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Apéndice pág. 489: Gold DH, MD, Weingeist TA, MD, PhD. *Color Atlas of the Eye in Systemic Disease*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Apéndice pág. 506: Goodheart HP, MD. *Goodheart's Photographs of Common Skin Disorders.* 2.ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Apéndice p. 510: Thomas H. McConnell. *The Nature of Disease Pathology for the Health Professions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Índice